

PCT

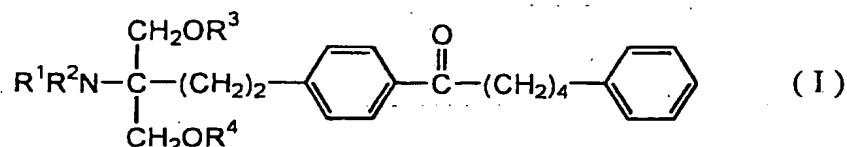
世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



<p>(51) 国際特許分類6 C07C 225/16, 215/34, 223/02, A61K 31/135</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/45249</p> <p>(43) 国際公開日 1998年10月15日(15.10.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/01571</p> <p>(22) 国際出願日 1998年4月3日(03.04.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/86255 1997年4月4日(04.04.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 安達邦知(ADACHI, Kunitomo)[JP/JP] 花野篤志(HANANO, Tokushi)[JP/JP] 〒871-8550 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社 九州研究所内 Fukuoka, (JP) 青木吉行(AOKI, Yoshiyuki)[JP/JP] 手島浩慈(TESHIMA, Koji)[JP/JP] 星野幸夫(HOSHINO, Yukio)[JP/JP] 〒358-0026 埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富製薬株式会社 東京研究所内 Saitama, (JP) 藤多哲朗(FUJITA, Tetsuro)[JP/JP] 〒617-0004 京都府向日市鶏冠井町大極殿40番地23 Kyoto, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号(湯木ビル) Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前の公開 ; 補正書受領の際には再公開される。</p>
<p>(54) Title: 2-AMINOPROPANE-1,3-DIOL COMPOUNDS, MEDICINAL USE THEREOF, AND INTERMEDIATES IN SYNTHESIZING THE SAME</p> <p>(54) 発明の名称 2-アミノプロパン-1,3-ジオール化合物、その医薬としての用途およびその合成中間体</p> <p>(57) Abstract Compounds represented by general formula (I), pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, or hydrates of the same; drugs containing these compounds; medicinal compositions containing these compounds together with pharmaceutically acceptable carriers; and 2-amino-2-(2-(4-(1-hydroxy-5-phenylpentyl)phenyl)ethyl)propane-1,3-diol or 2-amino-2-(2-(4-formylphenyl)ethyl)propane-1,3-diol optionally protected at the amino and/or hydroxy group or salts thereof, each useful as an intermediate in synthesizing the above compounds. In said formula, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> represent each hydrogen or acyl. Because of having little toxicity, high safety and excellent immunosuppressive effects, these compounds are useful as preventives or depressants for rejection reactions in organ or bone marrow transplantations and preventives or remedies for various autoimmune diseases, various allergic diseases, etc.</p> <div style="text-align: center;"> <p>(1)</p> </div>		

## (57)要約

本発明は、一般式



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  は水素またはアシルを示す。) で表される化合物、その製薬上許容しうる酸付加塩またはそれらの水和物、当該化合物からなる医薬、当該化合物と製薬上許容しうる担体を含有する医薬組成物ならびに合成中間体として有用な 2-アミノ-2-(2-(4-(1-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル)フェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオールあるいは 2-アミノ-2-(2-(4-ホルミルフェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオール、それらのアミノ基および/または水酸基が保護された化合物またはそれらの塩に関する。本発明化合物は毒性が少なく安全性の高い優れた免疫抑制作用を示し、臓器または骨髄移植時の拒絶反応の予防または抑制剤として、また、各種自己免疫疾患あるいは各種アレルギー疾患等の予防または治療薬として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AM	アルメニア	FR	フランス	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AT	オーストリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SN	セネガル
AU	オーストラリア	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	UA	ウクライナ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	US	米国
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CH	スイス	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CI	コートジボアール	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CM	カメルーン	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CN	中国	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
CZ	チェッコ	KR	韓国	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア		

## 明細書

2-アミノプロパン-1, 3-ジオール化合物、その医薬としての用途  
およびその合成中間体

## 技術分野

本発明は医薬、とりわけ免疫抑制剤として有用な2-アミノプロパン-1, 3-ジオール化合物、その医薬としての用途およびその合成中間体に関する。

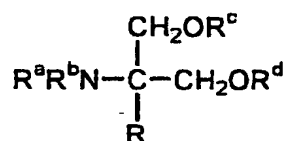
## 発明の背景

国際公開WO 94/08943号公報には、臓器または骨髄移植における拒絶反応の抑制剤として、また乾癬、ベーチェット病などの様々な自己免疫疾患およびリウマチ疾患の治療薬として有用な2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1, 3-ジオール・塩酸塩を含む2-アミノプロパン-1, 3-ジオール化合物が、さらに、国際公開WO 96/06068号公報には、臓器または骨髄移植における拒絶反応の抑制剤として、また乾癬、ベーチェット病などの様々な自己免疫疾患およびリウマチ疾患の治療薬として有用なベンゼン化合物がそれぞれ開示されている。

一方、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem)、第25巻、2057~2059頁(1960年)には、2-メチルアミノ-2-(フェニルメチルまたは2-メチル、3-メチル、4-メチル、4-メトキシもしくは4-ヒドロキシにより置換されたフェニルメチル)プロパン-1, 3-ジオールが記載されている。また、米国特許第3660488号明細書には、2-アミノ-2-(p-クロロベンジル)プロパン-1, 3-ジオールが抗放射線剤として記載されている。

本発明は、臓器または骨髄移植における拒絶反応の抑制剤として、また、アトピー性皮膚炎、乾癬、関節リウマチ、ベーチェット病などの自己免疫疾患の治療薬として、さらに有効かつ安全性の高い化合物および当該化合物からなる医薬、ならびに当該化合物の合成上の鍵となる化合物を提供することにある。

本発明者らは上記課題を解決することを目的として鋭意検討した結果、国際公開WO 94/08943号公報の一般式

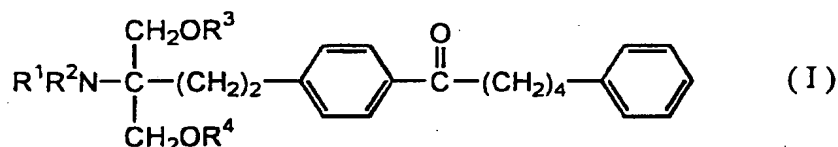


により表される 2-アミノプロパン-1, 3-ジオール化合物の置換基 R において、炭素鎖中に p-フェニレン基および炭素鎖端にフェニル基が置換し、かつ該 p-フェニレン基およびフェニル基に挟まれた炭素鎖において、p-フェニレン基の  $\alpha$  位の炭素がカルボニル基で置換された化合物（これら化合物は当該公報には具体的に開示されていない）が、毒性が少なく安全性の高い優れた免疫抑制作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

#### 発明の開示

すなわち、本発明は、

##### (1) 一般式



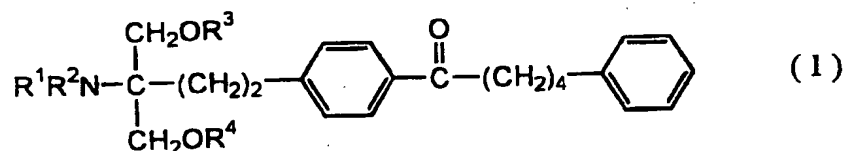
（式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  は同一または異なって、それぞれ水素またはアシルを示す。）により表される 2-アミノプロパン-1, 3-ジオール化合物（以下、化合物（I）と称することもある）、その製薬上許容しうる酸付加塩またはそれらの水和物、

- (2) 2-アミノ-2-(2-(4-(1-オキソ-5-フェニルペンチル)フェニル)エチル)プロパン-1, 3-ジオール（以下、化合物（I-a）と称することもある）である前記（1）に記載の 2-アミノプロパン-1, 3-ジオール化合物、その製薬上許容しうる酸付加塩またはそれらの水和物、
- (3) 前記（1）または（2）に記載の 2-アミノプロパン-1, 3-ジオール化合物、その製薬上許容しうる酸付加塩またはそれらの水和物からなる医薬、
- (4) 前記（1）または（2）に記載の 2-アミノプロパン-1, 3-ジオール化合物、その製薬上許容しうる酸付加塩またはそれらの水和物を有効成分と

して含有する免疫抑制剤、

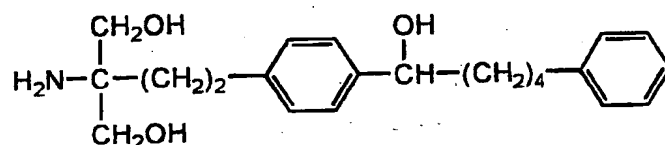
- (5) 前記(1)または(2)に記載の2-アミノプロパン-1, 3-ジオール化合物、その製薬上許容しうる酸付加塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する拒絶反応抑制剤、
- (6) 前記(1)または(2)に記載の2-アミノプロパン-1, 3-ジオール化合物、その製薬上許容しうる酸付加塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する移植片対宿主病の予防または治療剤、
- (7) 前記(1)または(2)に記載の2-アミノプロパン-1, 3-ジオール化合物、その製薬上許容しうる酸付加塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する自己免疫疾患またはアレルギー疾患の予防または治療剤、
- (8) 前記(1)または(2)に記載の2-アミノプロパン-1, 3-ジオール化合物、その製薬上許容しうる酸付加塩またはそれらの水和物および製薬上許容しうる担体を含有する医薬組成物、
- (9) 2-アミノ-2-(2-(4-(1-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル)フェニル)エチル)プロパン-1, 3-ジオール(以下、化合物(11)と称することもある)、そのアミノ基および/または水酸基が保護された化合物またはそれらの塩、および
- (10) 2-アミノ-2-(2-(4-ホルミルフェニル)エチル)プロパン-1, 3-ジオール(以下、化合物Aと称することもある)、そのアミノ基および/または水酸基が保護された化合物またはそれらの塩に関する。

本発明化合物(1)は、式

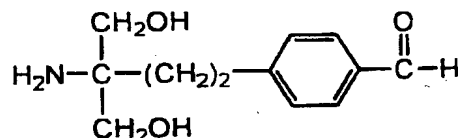


(式中、各記号は前記と同義である。)で表わされるように、2-アミノプロパン-1, 3-ジオール骨格の2位の炭素鎖において、当該炭素鎖中にp-フェニレン基および炭素鎖端にフェニル基が置換し、かつ該p-フェニレン基およびフェニル基に挟まれた炭素鎖において、p-フェニレン基のα位の炭素が

カルボニル基で置換されていることに構造的な特徴があり、この構造的な特徴によって本発明化合物は毒性が少なく安全性の高い優れた免疫抑制作用を示す。また、本発明の化合物 (I I) は、式



により表わされ、本発明の化合物 A は、式



により表される。

本明細書における各記号で表される基について、以下に説明する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  におけるアシルとは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル等の炭素数 1 ～ 6 個の直鎖または分枝鎖状のアルカノイル；フェニルアセチル、フェニルプロピオニル等のフェニルで置換された炭素数 2 ～ 6 個の直鎖または分枝鎖状のアルカノイル；ベンゾイル等のアロイル；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第 3 級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、第 3 級ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等のアルコキシ部が炭素数 1 ～ 6 個の直鎖または分枝鎖状であるアルコキシカルボニル；ベンジルオキシカルボニル等のアラキルオキシカルボニル等を示す。

本発明化合物 (I) の製薬上許容しうる酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸塩、または、酢酸、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、リンゴ酸、マン

デル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸などの有機酸塩などがあげられる。なお、本発明化合物は結晶化する目的でシュウ酸との塩にすることもできる。また、化合物(I I)の塩および化合物Aの塩としても上記と同様の酸付加塩があげられる。

本発明化合物(I)の水和物としては、1水和物、1/2水和物、1/5水和物、2水和物、3/2水和物などがあげられ、その他の溶媒和物なども本発明に包含される。

本発明化合物の合成中間体として有用な化合物(I I)および化合物Aのアミノ基の保護基としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メタンスルホニル、エタンスルホニルなどの脂肪族アシル、フタロイル、ベンゾイル、p-ニトロベンゾイル、p-第3級ブチルベンゾイル、p-第3級ブチルベンゼンスルホニル、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニルなどの芳香族アシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル、2-シアノエトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-クロロベンジルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、メトキシメチルオキシカルボニル、アセチルメチルオキシカルボニル、フェニルオキシカルボニル、メチルスルホニルエチルオキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルなどのカーボネート、トリチル、ジもしくはトリアルキルシリル、ベンジル、p-ニトロベンジルなどのアシル以外のアミノ保護基があげられる。

本発明化合物の合成中間体として有用な化合物(I I)および化合物Aの水酸基の保護基としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチルなどの置換していてもよい低級アルキル；アリル；ベンジル、p-メトキシベンジル、トリフェニルメチル、トリス(p-メトキシフェニル)メチルなどの置換していてもよいアラルキル；トリメチルシリル、トリエチルシリル、第3級ブチルジメチルシリル、トリ第3級ブチルシリル、メチルジフェニルシリル、エチルジフェニルシリル、プロピルジフェニルシリル、第3級ブチルジフェニルシリルな

どのトリ置換シリル；テトラヒドロピラニル、テトラヒドロ-2-チオピラニル、2-チオラニル；カルボン酸およびスルホン酸から誘導される脂肪族アシル、芳香族アシルおよび芳香族基で置換された脂肪族アシルのようなアシルなどがあげられる。

脂肪族アシルとしては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ピバロイル、カルボキシアセチル、カルボキシプロピオニル、トリフルオロアセチル、クロロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチルなどの低級アルカノイル；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2, 2, 2-トリブロモエトキシカルボニル、p-ニトロフェノキシカルボニルなどのカーボネート；メタンスルホニル、エタンスルホニルなどのスルホニルなどがあげられる。

芳香族アシルとしては、ベンゾイル、トルオイル、ナフトイル、ニトロベンゾイル、ジニトロベンゾイルなどアロイル、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、ナフタレンスルホニル、フルオロベンゼンスルホニル、クロロベンゼンスルホニル、ブロモベンゼンスルホニル、ヨードベンゼンスルホニルなどのスルホニルなどがあげられる。芳香族基で置換された脂肪族アシルとしては、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリルなどのアリールアルカノイルなどがあげられる。

さらに、2つの水酸基が一緒になって、メチレンアセタール、エチリデンアセタール、イソプロピリデンアセタール、ベンジリデンアセタール、アニシリデンアセタール、2, 4-ジメトキシベンジリデンアセタールなどの環状アセタールを形成してもよい。また、水酸基とアミノ基が一緒になって、オキサゾリジン、オキサジンなどを形成してもよい。

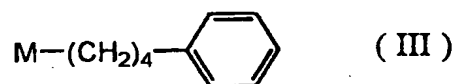
なお、本発明においては、化合物（I）もこれら保護基によってアミノ基および／または水酸基が保護されていてもよい。これらは化合物（I）の合成前駆体として使用することができ、また、場合によっては、それ自体医薬としても使用することができる。

本発明の化合物（I）は、たとえば以下の方法により製造することができる。

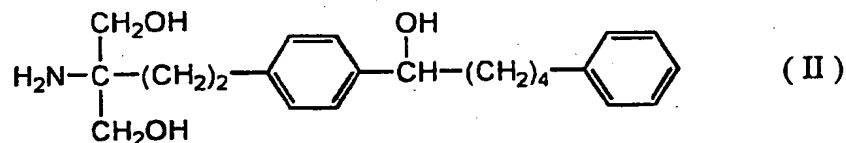
（A法）



化合物 (I) において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  が水素である化合物 (I-a) は以下の方法により製造される。すなわち、化合物 A のアミノ基および／または水酸基が保護された化合物を、一般式 (III)



(式中、Mは有機合成化学の分野で広く用いられる金属、例えばリチウム、マグネシウムクロリド、マグネシウムブロミド、マグネシウムヨード、銅、リチウム銅、ニッケルを示す。) により表される化合物 (以下、化合物 (III) という) と反応させ、さらに、必要に応じて保護基を除去することにより、化合物 (I)



またはそのアミノ基および／または水酸基が保護された化合物とした後、適当な酸化剤を用いてフェニレン基の  $\alpha$  位の水酸基を酸化し、さらに必要に応じて保護基を除去することにより、化合物 (I-a) を製造することができる。

化合物 (III) との反応に用いられる有機溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリルがあげられる。

本反応の反応温度は、通常  $-100 \sim 80^\circ\text{C}$  であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

本反応の反応時間は、通常 30 分間から 2 日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した

後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物 (I I) を精製することができる。

化合物 (I I) の酸化反応で用いられる酸化剤としては、クロム酸-硫酸、酸化クロム (V I) -硫酸-アセトン (ジョーンズ (Jones) 試薬)、酸化クロム (V I) -ピリジン錯体 (コリンズ (Collins) 試薬)、二クロム酸塩 (二クロム酸ナトリウム、二クロム酸カリウムなど) -硫酸、クロロクロム酸ピリジニウム (PCC)、二酸化マンガン、ジメチルスルホキシド-親電子活性化試薬 (ジシクロヘキシルカルボジイミド、無水酢酸、五酸化リン、三酸化硫黄-ピリジン錯体、無水トリフルオロ酢酸、塩化オキサリル、ハロゲン)、次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸カリウム、亜臭素酸ナトリウム、N-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモアセトアミド、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン、テトラクロロ-p-ベンゾキノン、テトラクロロ-o-ベンゾキノン、硝酸、四酸化二窒素、無水ベンゼン、セレニン酸、四酸化ルテニウム、二酸化ルテニウム-過ヨウ素酸ナトリウム、ビスクロロビス (トリフェニルホスフィン) ルテニウム-ヨードシルベンゼン、ビスマス酸ナトリウムなどがあげられる。

本反応に用いられる溶媒としては、水、酢酸、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、第3級ブチルアルコール、塩化メチレン、クロロホルム、ヘキサン、ベンゼン、トルエンまたはそれらの混合物などがあげられる。

本反応の反応温度は、通常0~100℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

本反応の反応時間は、通常30分間から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物 (I-a) を精製することができる。

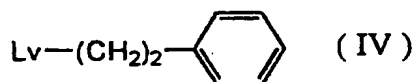
(B法)

化合物 (I) において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  がアシルである化合物は以下の方法により製造される。すなわち、化合物 (I-a) を必要に応じて保護した後、アシルハライドと塩基の存在下で反応させた後、必要に応じて保護基を除去することにより、対応するアミノ基および／または水酸基がアシル化された化合物を製造することができる。なお、本方法において、化合物 (I-a) の代りに化合物 (I-I) を用いて同様に反応処理することにより、化合物 (I-I) のアミノ基および／または水酸基がアシル化された化合物を製造することもできる。また、化合物 (I) において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  がアシルである化合物を酸または塩基と処理することにより化合物 (I-a) を製造することができる。

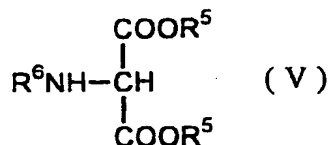
本発明化合物 (I) の合成中間体として有用な化合物 A は以下の方法により製造することができる。

(C法)

一般式 (I V)

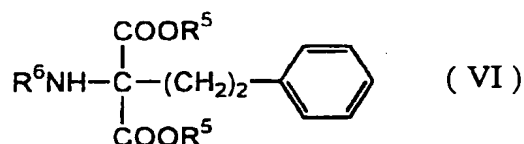


(式中、Lvは有機合成化学の分野で広く用いられる脱離基、例えばハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシを示す。) で表される化合物〔以下、化合物 (I V) という〕に、一般式 (V)

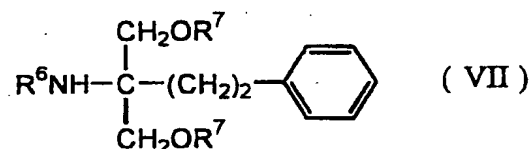


〔式中、 $R^5$  は低級アルキル (メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第3級ブチル等) またはアラルキル (ベンジル、ニトロベンジル、メトキシベンジル、メチルベンジル等) を示し、 $R^6$  は有機合成化学の分野で広く

用いられるアミノの保護基、例えばアセチル、ベンゾイル、第3級ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルを示す。さらに式中、分子内の2つのR<sup>5</sup>は一緒になってジオキサン等の環を形成してもよい。また、分子内のR<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>は一緒になってオキサゾリジンやオキサジン等の環を形成してもよい。〕で表される化合物〔以下、化合物(V)という〕を塩基の存在下縮合し、一般式(VI)



(式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>は前記と同義である。)で表される化合物〔以下、化合物(VI)という〕とした後、エステルを適当な還元剤で還元し、また必要に応じて保護基の着脱を行うことにより、一般式(VII)



(式中、R<sup>7</sup>は有機合成化学の分野で広く用いられる水酸基の保護基、例えばアセチル、ベンゾイル、ベンジル、トリメチルシリル、第3級ブチルジメチルシリル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、テトラヒドロピラニルを示し、R<sup>6</sup>は前記と同義である。)により表される化合物(以下、化合物(VII)という)とした後、ジクロロメチルメチルエーテルとルイス酸の存在下で反応させた後、さらに必要に応じて保護基の着脱を行うことにより、化合物AまたはそのN-および/またはO-保護体を製造することができる。

縮合反応に用いられる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラザン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシ

クロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エンがあげられる。

縮合反応に用いられる有機溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリルがあげられる。

縮合反応の反応温度は、通常 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

縮合反応の反応時間は、通常30分間から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により縮合反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物(VI)を精製することができる。

エステルの還元反応に用いられる還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等の金属還元試薬、ジボランがあげられる。

エステルの還元反応に用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテルまたはそれらの混合物があげられる。

エステルの還元反応の反応温度は、通常 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

エステルの還元反応の反応時間は、通常30分間から10時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により還元反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により目的物を精製することができる。

ジクロロメチルメチルエーテルとの反応に用いられるルイス酸としては、た

たとえば、塩化アルミニウム、四塩化チタン、四塩化スズ、塩化アンチモン (V)、塩化鉄 (III)、三フッ化ホウ素、塩化ビスマス (III)、塩化亜鉛、塩化水銀 (I) 等があげられる。

ジクロロメチルメチルエーテルとの反応に用いられる有機溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリル、ニトロメタン、二硫化炭素などがあげられる。また、必要に応じて無溶媒で行ってもよい。

ジクロロメチルメチルエーテルとの反応の反応温度は通常、 $-20 \sim 0^{\circ}\text{C}$  であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

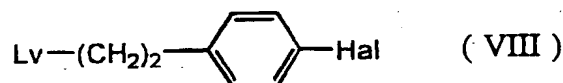
ジクロロメチルメチルエーテルとの反応の反応時間は通常、30分～24時間であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件によりジクロロメチルメチルエーテルとの反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、たとえば、溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により目的物を製造することができる。

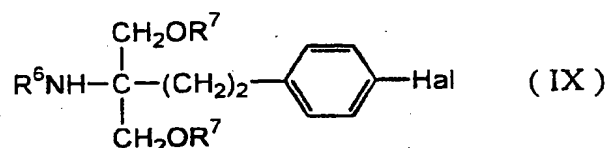
なお、化合物 (VII) から化合物 A を合成する他の方法としては、(1) N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルホルムアニリド、N-ホルミルモルホリンまたは N, N-ジイソプロピルホルムアミド、および塩化ホスホリル、ホスゲン、塩化オキサリル、塩化チオニル、トリフェニルホスフィン・臭素またはヘキサクロロトリホスファザトリエンなどのハロゲン化試薬を用いてビルスマイヤー (Vilsmeier) 反応を行った後、加水分解する方法、(2) 酸触媒 (酢酸、トリフェニル酢酸など) の存在下、ヘキサメチレンテトラミンと反応させた後、加水分解する方法 (Duff 法)、(3) 塩化アルミニウム存在下で、必要により塩化銅 (I) を助触媒として、一酸化炭素と塩化水素の組み合わせ、またはギ酸とクロロ硫酸、塩化チオニルあるいはオキシ塩化リンの組み合わせを用いて反応させる方法 (Gattermann-Koch 法)、(4) 乾燥シアン化水素および塩酸と反応させる方法 (Gattermann 法) などがあげられる。

(D法)

(C法)において、化合物 (I V) の代わりに一般式 (V I I I)



(式中、H a lは塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲンを示し、L vは前記と同義である。)により表される化合物(以下、化合物 (V I I I) という)を用いて得られる一般式 (I X)



(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、H a lは前記と同義である。)により表される化合物(以下、化合物 (I X) という)をマグネシウム存在下、ホルミル化剤と反応させた後、加水分解し、さらに必要に応じて保護基を除去することにより化合物AまたはそのN-および/またはO-保護体を製造することができる。

本反応に用いられるホルミル化剤としては、ギ酸エステル類(オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチル、ギ酸エチルまたはギ酸リチウムなど)またはホルムアミド類(N-メチルホルムアニリド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-N-(2-ピリジル)ホルムアミド、1-ホルミルピペリジン、4-ホルミルモルホリン、またはオルトギ酸エチルとアニリンから製造されるエトキシメチレンアニリンなど)、フルオロホルムアルデヒド(FCHO)、無水ギ酸((HCO)<sub>2</sub>O)、無水酢酸ギ酸(HCOOCOCH<sub>3</sub>)などがあげられる。

本反応に用いられる有機溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリルがあげられる。

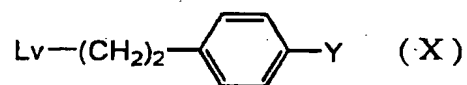
本反応の反応温度は、通常-100~80℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

本反応の反応時間は、通常30分から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

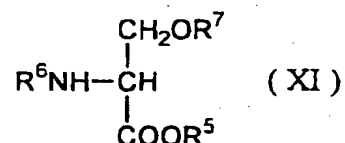
上記反応条件により反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物Aを精製することができる。

(E法)

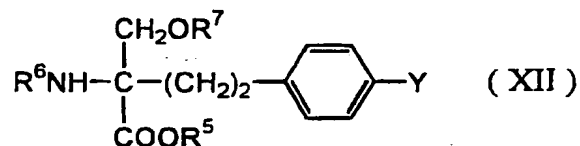
一般式 (X)



(式中、Yはホルミル基、或いは保護されたホルミル等価体、例えば、ジメトキシメチル基、ジエトキシメチル基、エチレンジオキシメチル基、プロピレンジオキシメチル基、エチレンジチオメチル基、プロピレンジチオメチル基を示し、Lvは前記と同義である。)により表される化合物(以下、化合物(X)という)に、一般式(XI)



(式中、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ は前記と同義である。)で表される化合物〔以下、化合物(XI)という〕を塩基の存在下縮合し、一般式(XII)



(式中、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、Yは前記と同義である。)で表される化合物〔以



下、化合物(X I I)という]とした後、エステルを適当な還元剤で還元し、さらに必要に応じて保護基の着脱を行うことにより化合物AまたはそのN-および/またはO-保護体を製造することができる。

縮合反応に用いられる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エンがあげられる。

縮合反応に用いられる有機溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリルがあげられる。

縮合反応の反応温度は、通常-20~150℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

縮合反応の反応時間は、通常30分間から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により縮合反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物(X I I)を精製することができる。

エステルの還元反応に用いられる還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等の金属還元試薬、ジボランがあげられる。

エステルの還元反応に用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテルまたはそれらの混合物があげられる。

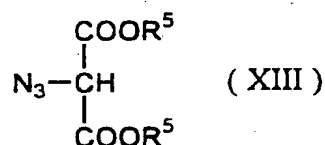
エステルの還元反応の反応温度は、通常-20~80℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

エステルの還元反応の反応時間は、通常30分から1.0時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

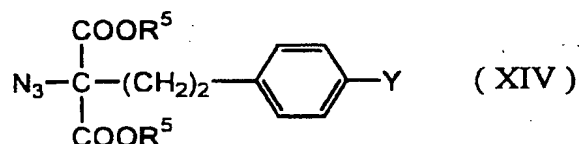
上記反応条件により還元反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により目的物を精製することができる。

(F法)

化合物(X)に、一般式(X I I I)



(式中、 $\text{R}^5$  は前記と同義である。) で表される化合物〔以下、化合物(X I I I)という〕を塩基の存在下縮合し、一般式(X I V)



(式中、 $\text{R}^5$ 、Yは前記と同義である。) で表される化合物〔以下、化合物(X I V)という〕とした後、エステルおよびアジドを適当な還元剤で還元し、さらに必要に応じて保護基の着脱を行うことにより化合物AまたはそのN-および/またはO-保護体を製造することができる。

縮合反応に用いられる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラザン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エンがあげられる。

縮合反応に用いられる有機溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、

第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリルがあげられる。

縮合反応の反応温度は、通常 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

縮合反応の反応時間は、通常30分間から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により縮合反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物(XIV)を精製することができる。

エステルの還元反応に用いられる還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等の金属還元試薬、ジボランがあげられる。

エステルの還元反応に用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテルまたはそれらの混合物があげられる。

エステルの還元反応の反応温度は、通常 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

縮合反応の反応時間は、通常30分間から10時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

アジドの還元反応に用いられる還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等の金属還元試薬、およびトリフェニルホスフィンがあげられる。遷移金属（パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル、ロジウム、ルテニウム等）を用いた接触還元も有効である。

アジドの還元反応に用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、テ

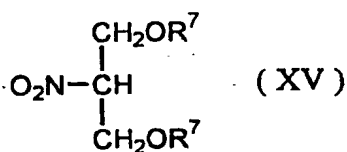
トラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、酢酸、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合物があげられる。

アジドの還元反応の反応温度は、通常 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

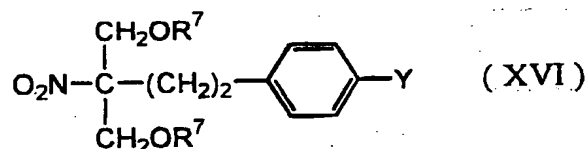
上記反応条件により還元反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により目的物を精製することができる。

(G法)

化合物(X)に、一般式(XV)



(式中、 $\text{R}^7$  は有機合成化学の分野で広く用いられる水酸基の保護基、例えばアセチル、ベンゾイル、ベンジル、トリメチルシリル、第3級ブチルジメチルシリル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、テトラヒドロピラニルを示す。さらに2つの $\text{R}^7$  が一緒になってジオキサン等の環を形成していてもよい。)で表される化合物〔以下、化合物(XV)という〕を塩基の存在下縮合し、一般式(XVI)



(式中、 $\text{R}^7$ 、Yは前記と同義である。)で表される化合物〔以下、化合物(XVI)という〕とした後、ニトロを適当な還元剤で還元し、さらに必要に応じて

て保護基の着脱を行うことにより化合物AまたはそのN-および/またはO-保護体を製造することができる。

縮合反応に用いられる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エンがあげられる。

縮合反応に用いられる有機溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリルがあげられる。

縮合反応の反応温度は、通常-20~150℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

縮合反応の反応時間は、通常30分間から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により縮合反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物(XV1)を精製することができる。

ニトロの還元反応に用いられる還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等の金属還元試薬、遷移金属（パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル、ロジウム、ルテニウム等）を用いた接触還元、金属（鉄、亜鉛、スズ等）による還元があげられる。

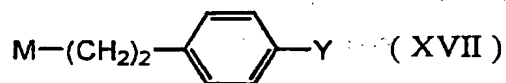
ニトロの還元反応に用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトン、酢酸エチル、酢酸、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合物があげられる。

ニトロの還元反応の反応温度は、通常 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

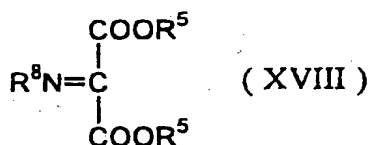
上記反応条件により還元反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により目的物を精製することができる。

(H法)

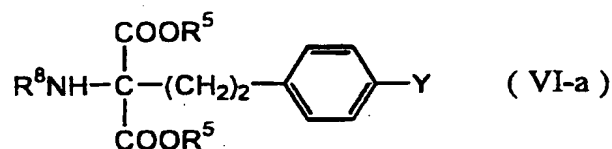
一般式 (XVII)



(式中、M、Yは前記と同義である。) で表される化合物〔以下、化合物 (XVII) という〕を、一般式 (XVIII)



(式中、 $\text{R}^8$  は有機合成化学の分野で広く用いられるイミノの保護基、例えばアセチル、ベンゾイル、第3級ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルを示し、 $\text{R}^5$  は前記と同義である。) で表される化合物〔以下、化合物 (XVIII) という〕に求核付加させ、一般式 (VI-a)



(式中、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^8$ 、Yは前記と同義である。) で表される化合物 (VI-a) とした後、エステルを適当な還元剤で還元し、さらに必要に応じて保護基の着

脱を行うことにより化合物AまたはそのN-および/またはO-保護体を製造することができる。

付加反応に用いられる有機溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリルがあげられる。

付加反応の反応温度は、通常 $-100\sim 80^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

付加反応の反応時間は、通常30分間から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により付加反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物(VI-a)を精製することができる。

エステルの還元反応に用いられる還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等の金属還元試薬、ジボランがあげられる。

エステルの還元反応に用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテルまたはそれらの混合物があげられる。

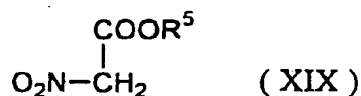
エステルの還元反応の反応温度は、通常 $-20\sim 80^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

エステルの還元反応の反応時間は、通常30分間から10時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

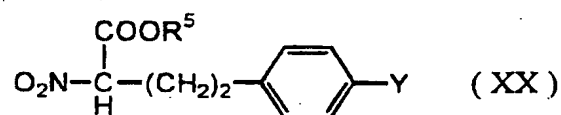
上記反応条件により還元反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により目的物を精製することができる。

(I法) 化合物(XVI)は次の方法でも製造することができる。

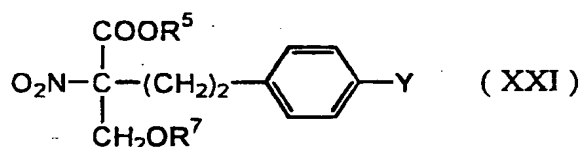
化合物 (X) と一般式 (XIX)



(式中、 $\text{R}^5$  は前記と同義である。) で表される化合物〔以下、化合物 (XIX) という〕を塩基の存在下縮合することにより、一般式 (XX)



(式中、 $\text{R}^5$ 、 $\text{Y}$  は前記と同義である。) で表される化合物〔以下、化合物 (XX) という〕とした後、ホルマリンと塩基の存在下縮合し、さらに必要に応じて水酸基を保護することにより、一般式 (XXI)



(式中、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{Y}$  は前記と同義である。) で表される化合物〔以下、化合物 (XXI) という〕とした後、エステルを適当な還元剤で還元し、さらに必要に応じて水酸基を保護することにより、化合物 (XVI) を製造することができる。

縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリルがあげられる。

縮合反応に用いられる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、ナトリウム



メトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エンがあげられる。

縮合反応の反応温度は、通常-20～150℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

縮合反応の反応時間は、通常30分間から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により縮合反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物(XX)を精製することができる。

ホルマリンとの縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリルがあげられる。

縮合反応に用いられる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エンがあげられる。

縮合反応の反応温度は、通常-20～150℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

縮合反応の反応時間は、通常30分間から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により縮合反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物(XXI)を精製することができる。

エステルの還元反応に用いられる還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等の金属還元試

葉、ジボランがあげられる。

エステル還元反応に用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテルまたはそれらの混合物があげられる。

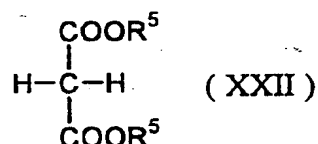
エステル還元反応の反応温度は、通常 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

エステル還元反応の反応時間は、通常30分間から10時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

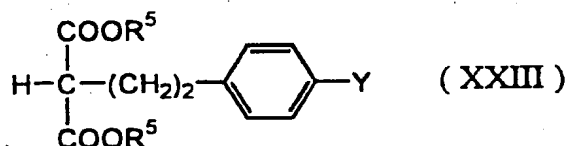
上記反応条件により還元反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物(XVI)を精製することができる。

(J法) 化合物(VI-a)は次の方法でも製造することができる。

一般式(XXII)



(式中、 $\text{R}^5$ は前記と同義である。)で表される化合物〔以下、化合物(XXII)という〕と化合物(X)を塩基の存在下縮合させ、一般式(XXIII)



(式中、 $\text{R}^5$ 、Yは前記と同義である。)で表される化合物〔以下、化合物(XXIII)という〕とした後、一般式(XXIV)



(式中、Leは2, 4-ジニトロフェノキシなどの脱離基を示す。)で表されるアミノ化剤を塩基の存在下作用させ、さらに必要に応じて保護基の着脱を行うことにより製造することができる。

縮合反応に用いられる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラザン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エンがあげられる。

縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリルがあげられる。

縮合反応の反応温度は、通常-20~150℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

縮合反応の反応時間は、通常30分間から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により縮合反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物(XXIII)を精製することができる。

アミノ化反応に用いられる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラザン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エンがあげられる。

アミノ化反応に用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホ

ルム、ジクロロエタン、アセトニトリルがあげられる。

アミノ化反応の反応温度は、通常 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

アミノ化反応の反応時間は、通常30分間から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件によりアミノ化反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物(VI-a)を精製することができる。

(K法)

(E法) から (J法) において、化合物(X)の代わりに化合物(IV)または化合物(VIII)を用いることにより、それぞれ化合物(VII)または化合物(IX)を製造することができる。

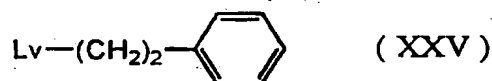
(L法)

(C法) において、化合物(IV)の代わりに化合物(X)を用いることにより化合物(VI-a)を製造することができる。

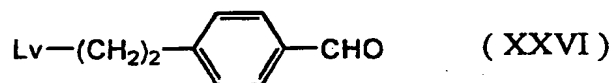
本発明の化合物(I-a)は以下の方法により製造することもできる。

(M法)

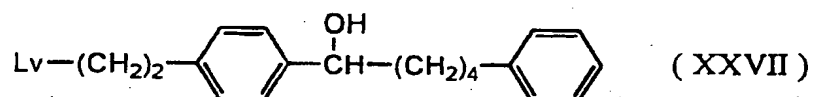
一般式(XXV)



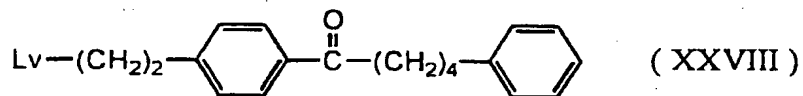
(式中、Lvは前記と同義である。)により表される化合物(以下、化合物(XXV)という)をジクロロメチルメチルエーテルとルイス酸の存在下で反応させて一般式(XXVI)



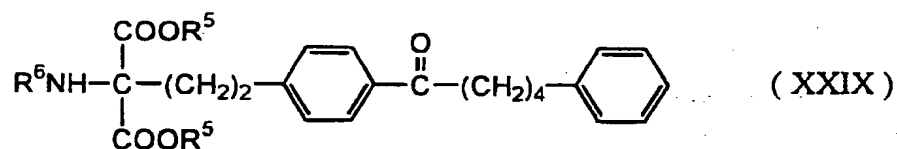
(式中、Lvは前記と同義である。)により表される化合物(以下、化合物(XXVI))という)とした後、化合物(III)と反応させ、一般式(XXVII)



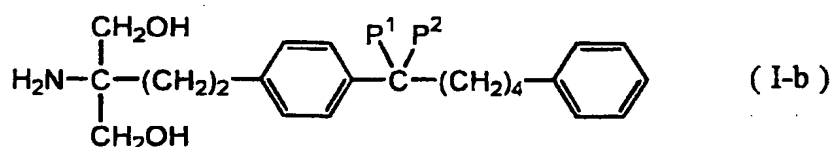
(式中、Lvは前記と同義である。)により表される化合物(以下、化合物(XXVII))という)とし、これを適当な酸化剤を用いて酸化することにより、一般式(XXVIII)



(式中、Lvは前記と同義である。)により表される化合物(以下、化合物(XXIX))という)とした後、化合物(V)と塩基の存在下で縮合させて一般式(XXIX)



(式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>は前記と同義である。)により表される化合物(以下、化合物(XXIX))という)とし、化合物(XXIX)のカルボニル基を保護した後、還元剤にて還元することにより、一般式(I-b)



〔式中、 $P^1$ 、 $P^2$  は有機合成化学の分野において通常用いられるカルボニル基の保護基、たとえば、低級アルコキシ（メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなど）、または $P^1$ 、 $P^2$  が一緒になってアルキレンジオキシ（エチレンジオキシなど）を形成する基を示す。〕により表される化合物（以下、化合物（I-b）という）またはそのアミノ基および／または水酸基が保護された化合物とした後、脱保護することにより化合物（I-a）を製造することができる。

ジクロロメチルメチルエーテルとの反応に用いられるルイス酸としては、たとえば、塩化アルミニウム、四塩化チタン、四塩化スズ、塩化アンチモン（V）、塩化鉄（III）、三フッ化ホウ素、塩化ビスマス（III）、塩化亜鉛、塩化水銀（I）等があげられる。

ジクロロメチルメチルエーテルとの反応に用いられる有機溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリル、ニトロメタン、二硫化炭素などがあげられる。また、必要に応じて無溶媒で行ってもよい。

ジクロロメチルメチルエーテルとの反応の反応温度は通常、 $-20 \sim 0^\circ\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

ジクロロメチルメチルエーテルとの反応の反応時間は通常、30分～24時間であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件によりジクロロメチルメチルエーテルとの反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、たとえば、溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により目的物を製造することができる。

化合物（III）との反応に用いられる有機溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリルがあげられる。

本反応の反応温度は、通常 $-100\sim 80^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

本反応の反応時間は、通常30分間から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物(XXVII)を精製することができる。

化合物(XXVII)の酸化反応で用いられる酸化剤としては、クロム酸-硫酸、酸化クロム(VI)-硫酸-アセトン(ジョーンズ(Jones)試薬)、酸化クロム(VI)-ピリジン錯体(コリンズ(Collins)試薬)、二クロム酸塩(二クロム酸ナトリウム、二クロム酸カリウムなど)-硫酸、クロクロム酸ピリジニウム(PCC)、二酸化マンガン、ジメチルスルホキシド-親電子活性化試薬(ジシクロヘキシルカルボジイミド、無水酢酸、五酸化リン、三酸化硫黄-ピリジン錯体、無水トリフルオロ酢酸、塩化オキサリル、ハロゲン)、次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸カリウム、亜臭素酸ナトリウム、N-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモアセトアミド、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン、テトラクロロ-p-ベンゾキノン、テトラクロロ-o-ベンゾキノン、硝酸、四酸化二窒素、無水ベンゼンセレニウム、四酸化ルテニウム、二酸化ルテニウム-過ヨウ素酸ナトリウム、ビスクロロビス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム-ヨードシルベンゼン、ビスマス酸ナトリウムなどがあげられる。

本反応に用いられる溶媒としては、水、酢酸、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、第3級ブチルアルコール、塩化メチレン、クロロホルム、ヘキサン、ベンゼン、トルエンまたはそれらの混合物などがあげられる。

本反応の反応温度は、通常 $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

本反応の反応時間は、通常30分間から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物 (XXVII I) を精製することができる。

縮合反応に用いられる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシザン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エンがあげられる。

縮合反応に用いられる有機溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリルがあげられる。

縮合反応の反応温度は、通常 -20 ~ 150℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

縮合反応の反応時間は、通常30分から2日間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により縮合反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により化合物 (XXIX) を精製することができる。

なお、化合物 (XXVII I) において、Lvがハロゲン、特に塩素または臭素の場合、ヨウ化ナトリウムなどを用いてヨウ素化した後、化合物 (V) と反応させることもできる。

化合物 (XXIX) のカルボニル基の保護は、有機合成化学の分野における公知の方法により行うことができる。たとえば、化合物 (XXIX) をパラトルエンスルホン酸などの酸触媒存在下でエチレングリコールと処理するか、または塩酸、硫酸などの酸の存在下で低級アルコールと処理することにより、対応するカルボニル保護化合物を製造することができる。



還元反応に用いられる還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等の金属還元試薬、ジボランがあげられる。

還元反応に用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、第3級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテルまたはそれらの混合物があげられる。

還元反応の反応温度は、通常 $-20\sim 80^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

還元反応の反応時間は、通常30分から10時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により還元反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により目的物を精製することができる。

脱保護反応に用いられる試薬としては、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などの酸、または水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの塩基があげられる。

脱保護反応に用いられる溶媒としては、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、第3級ブチルアルコール、アセトン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどがあげられる。

脱保護反応の反応温度は通常、 $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

脱保護反応の反応時間は通常、30分から5時間の範囲であるが、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

上記反応条件により脱保護反応を行った後、または必要に応じて保護基を除去した後、有機合成化学の分野における公知の方法、たとえば、溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂を用いる方法により目的物を精製することができる。

## (N法)

化合物(XXVI)は、化合物(VIII)をマグネシウム存在下でホルミル化剤と反応させた後、加水分解することにより製造することもできる。

## (O法)

本発明の化合物(I-a)は、化合物(XXVII)と化合物(XI)を縮合させて(E法)と同様に、化合物(XXVII)と化合物(XIII)を縮合させて(F法)と同様に、化合物(XXVII)と化合物(XV)を縮合させて(G法)と同様に、化合物(XXVII)と化合物(XIX)を縮合させて(I法)と同様に、化合物(XXVII)と化合物(XXI)を縮合させて(J法)と同様に、それぞれ反応処理することにより製造することもできる。

本発明の化合物(I)は、必要に応じて適当な溶媒(水、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)中、酸(塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、クエン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸など)と処理することにより、酸付加塩とすることができる。また、得られた本発明化合物の結晶が無水物である場合、本発明化合物を水、含水溶媒またはその他の溶媒と処理することにより、水和物(1水和物、1/2水和物、1/5水和物、2水和物、3/2水和物など)または溶媒和物とすることができる。

本発明の化合物(I)、その製薬上許容しうる酸付加塩またはそれらの水和物は、ヒト、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル、ネズミ等の哺乳動物の臓器(肝臓、心臓、腎臓等)または骨髄等を同種間または異種間にて移植する際に生じる拒絶反応の予防または抑制、各種自己免疫疾患、各種アレルギー疾患等の予防または治療に用いることができる。すなわち、本発明化合物は免疫抑制活性、抗菌活性等のような薬理学的活性を有するため、器官または組織の移植(たとえば、心臓、腎臓、肝臓、肺、骨髄、角膜、脾臓、小腸、四肢、筋肉、神経、脂肪髄、十二指腸、皮膚、膵島細胞等の移植、異種移植を含む)に対する抵抗または拒絶反応、骨髄移植による移植片対宿主(GvH)病、自己免疫性

疾患、たとえば、慢性関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、ネフローゼ症候群狼瘡、橋本甲状腺腫、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、II型成人発症型糖尿病、ブドウ膜炎、ネフローゼ症候群、ステロイド依存性およびステロイド抵抗性ネフローゼ、手掌足底膿疱症、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎等、ならびに病原体微生物による感染症の治療および予防に有用である。また、炎症性、増殖性および超増殖性皮膚疾患、ならびに免疫媒介疾患の皮膚における発症、たとえば乾癬、乾癬様関節炎、アトピー性湿疹（アトピー性皮膚炎）、接触性皮膚炎、さらには湿疹皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水泡性類天疱瘡、表皮水泡症、じんま疹、脈管浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、さ瘡、円形脱毛症、好酸球性筋膜炎および粥状硬化症の治療にも有用である。本発明化合物はより特定のには脱毛を予防し、毛芽を形成し、および/または毛髪を発生させ、かつ成長させることによって、女性型もしくは男性型脱毛症または老年性脱毛症の治療のような毛髪の回復を行うのに有用である。

本発明の化合物は呼吸器疾患、たとえばサルコイドーシス、肺繊維症、特発性間質性肺炎ならびに可逆的閉塞性気道疾患、たとえば気管支喘息、小児喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息および塵埃性喘息、特に慢性もしくは難治性喘息（たとえば遅発性喘息および気道過敏）、気管支炎等を含む喘息のような症状の治療にも有用である。本発明化合物は虚血に関連した肝障害の治療にも有用である。本発明化合物はさらに、特定の眼疾患、たとえば結膜炎、角結膜炎、角膜炎、春季カタル、ベーチェット病に関連したブドウ膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮変性症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレイブス眼病、重症眼内炎症等にも有効である。本発明化合物はまた、粘膜もしくは血管の炎症（たとえば、ロイコトリエンB<sub>4</sub> 媒介疾患、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓病に起因する血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患（たとえば、クローン病および潰瘍性大腸炎）、壊死性全腸炎）、熱性熱傷に関連した腸損傷の予防または治療にも有用である。本発明化合物は間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群および糖尿病性ネフロパシーのような腎疾患；多発性筋炎、ギランバレー症候群、メニエール病および神経根障害から選択される神経病；甲状腺機能亢進症およびバセドウ氏病のような内分泌疾患；純粹赤血球無形成症、無形成貧血、再生不良性貧血、特発

性血小板減少性紫斑病、自己免疫溶血性貧血、顆粒球減少症および赤血球生成欠如のような血液の病気；骨粗鬆症のような骨の病気；サルコイドーシス、肺繊維症および特発性間質性肺炎のような呼吸器疾患；皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光アレルギー性敏感症および皮膚T細胞リンパ腫のような皮膚病；動脈硬化、大動脈炎、結節性多発動脈炎および心筋症のような循環器疾患；強皮症、ウェゲナー肉芽腫およびシェーグレン症候群のような膠原病；脂肪症；好酸性筋膜炎；歯周疾患；ネフローゼ症候群；溶血性尿毒症症候群；ならびに筋ジストロフィーの治療または予防でも有用である。本発明化合物は腸の炎症／アレルギー、たとえば Coeliac 病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病および潰瘍性大腸炎；ならびに食品に関連したアレルギー性疾患であって、胃腸管には直接関係のない症状を示すもの、たとえば偏頭痛、鼻炎および湿疹の予防または治療にも適している。本発明化合物は、肝臓再生活性および／または肝細胞の肥大および過形成を促進する活性を有することから、本発明化合物は免疫原性疾患（たとえば、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変および硬化性胆管炎を含む慢性自己免疫性肝疾患）、部分的肝臓切除、急性肝臓壊死（たとえば、毒素、ウィルス性肝炎、ショックまたは酸素欠乏による壊死）、B型ウィルス性肝炎、非A型／非B型肝炎および肝硬変のような肝疾患の治療および予防に有用である。本発明化合物はまた、抗菌剤としても使用でき、したがって病原体微生物等による病気の治療に使用することができる。さらに、本発明化合物は悪性関節リウマチ、アミロイドーシス、劇症肝炎、シャイ・ドレーガー症候群、膿症性乾癬、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、内分泌性眼障害、進行性全身性硬化症、混合性結合組織病、大動脈炎症候群、Wegener 肉芽腫、活動性慢性肝炎、Evans 症候群、花粉症、特発性副甲状腺機能低下症、アジソン病（自己免疫性副腎炎）、自己免疫性睾丸炎、自己免疫性卵巣炎、寒冷血球凝集素症、発作性寒冷血色素尿症、悪性貧血、成人性T細胞白血病、自己免疫性萎縮性胃炎、ルポイド肝炎、尿細管間質性腎炎、膜性腎炎、筋萎縮性側索硬化症、リウマチ熱、心筋梗塞後症候群、交感性眼炎の予防または治療に使用することができる。さらに、本発明の化合物（I）は抗真菌作用を有し、抗真菌剤としても有用である。

また、本発明の化合物（I）、その製薬上許容しうる酸付加塩またはそれら

の水和物は、場合によっては他の免疫抑制剤、ステロイド剤（プレドニゾン、メチルプレドニゾン、デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン等）または非ステロイド性酸性抗炎症薬等と一緒に使用することができる。他の免疫抑制剤として特に好ましいものは、アザチオプリン、ブレキナールナトリウム、デオキシスパーガリン、ミゾリビン、ミコフェノール酸2-モルホリノエチルエステル、シクロスポリン、ラパマイシン、タクロリムス水和物、レフルノマイドおよびOKT-3から選択される。

このようにして得られた本発明の化合物（I）、その製薬上許容しうる塩またはそれらの水和物を医薬として用いる場合、化合物（I）を製剤上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など）と混合して得られる医薬組成物あるいは製剤（錠剤、ピル剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤、注射剤、点滴剤あるいは外用剤など）の形態で経口的または非経口的に投与することができる。医薬組成物は通常の方法にしたがって製剤化することができる。本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、点滴法あるいは局所投与（経皮的投与、経眼的投与、経肺・気管支的投与、経鼻的投与または経直腸的投与など）などを含むものである。注射用調剤、たとえば無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製することができる。その無菌注射用調剤は、また、たとえば水溶液などの非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌の注射のできる溶液または懸濁液であつてもよい。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いることができる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油または脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセリド類も包含される。経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などの上記したものがあげられる。そのような剤型において、活性成分化合物は少なくとも一つの添加物、たとえばショ糖、乳糖、セルロース糖、マンニトール、

マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成または半合成のポリマー類またはグリセリド類と混合することができる。そのような剤型物は、また、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、たとえば不活性希釈剤、マグネシウムステアレートなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン酸類などの保存剤、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤などがあげられる。錠剤およびピル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、たとえば水を含んでいてもよい。

本発明化合物（I）、その製薬上許容しうる酸付加塩またはそれらの水和物に適用可能な外用剤としては、軟膏剤、パスタ剤、リニメント剤、ローション剤、硬膏剤（プラスター剤）、パップ剤、点眼剤、眼軟膏剤、坐剤、湿布剤、吸入剤、噴霧剤、エアゾール剤、塗布剤、点鼻液、クリーム剤、テープ剤、パッチ剤等があげられる。

本発明の外用剤は、有機または無機の担体または賦形剤と混合した状態で本発明化合物を含有する。たとえば、固体、半固体または液体状の製剤の形状で使用できる。

本発明化合物は、たとえば外用剤の組成物を得るために通常使用される非毒性の医薬的に許容しうる担体と調合することができる。使用できる担体は、水、グルコース、ラクトース、アラビアゴム、ゼラチン、マンニトール、澱粉ペースト、三ケイ酸マグネシウム、タルク、コーンスターチ、ケラチン、コロイドシリカ、馬鈴薯澱粉、尿素および他の固体、半固体または液体状の組成物を形成するのに適した担体であり、その他に、補助剤、安定剤、増粘剤、着色剤および香料も加えることができる。

医薬組成物の有効成分を構成する本発明化合物は、病気の過程または状態に応じて所望の効果を与えるのに十分な量で使用する。免疫異常に起因する症状および疾患を治療する場合には、本発明化合物を一般的な医薬的に許容しうる

非毒性の担体、補助剤および賦形剤を含む投与単位組成物の形態で、局所投与、吸入スプレーまたは直腸投与によって投与することができる。可逆性閉塞性気道疾患の治療では、本発明化合物を、特に粉末または溶液の形態で、吸入によって肺に投与するのが好ましい。

担体と組み合わせることのできる本発明化合物の含有量は、治療される宿主と特定投与形態とに応じて変えることができる。ただし、特定患者の特定用量は、年齢、体重、全般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄率、薬剤の組み合わせおよび治療中の特定疾患の程度を含む種々の因子に応じて決定する。

本発明化合物を軟膏剤として用いる場合、本発明化合物は軟膏剤中 0.01 から 10 w/w% 含有するように用いられる。使用できる軟膏基剤としては、油脂性基剤（サラシミツロウ、カルナウバロウ等の天然ロウ、固型パラフィン、マイクロクリスタリンワックス等の石油ロウ、流動パラフィン、白色ワセリン、黄色ワセリン等の炭化水素類、プラスチックベース、ゼレン 50W、シリコーン、植物油、豚脂、牛脂、単軟膏、単鉛軟膏等）、乳剤性基剤（親水軟膏、バニシングクリーム等の水中油型（O/W型）基剤；親水ワセリン、精製ラノリン、アクアホール、オイセリン、ネオセリン、吸水軟膏、加水ラノリン、コールドクリーム、親水プラスチックベース等の油中水型（W/O型）基剤）、水溶性基剤（マクロゴール軟膏、ソルベース等）、懸濁性基剤（無脂肪性軟膏、ゲルベース、ローション等のヒドロゲル基剤；FAPG 基剤（ステアリルアルコール、セチルアルコール等の脂肪アルコールの微粒子をプロピレングリコール中に懸濁させたもの）等のリオゲル基剤）を使用することができる。なお、これらの軟膏基剤は 1 種または 2 種以上を適宜組み合わせて用いることができる。

さらに、本発明化合物を軟膏剤として使用する場合、溶解・吸収促進剤に溶解した後、上記軟膏基剤に配合することもできる。使用できる溶解・吸収促進剤としては、本発明化合物を少なくとも 0.01 w/w% 以上の濃度に溶解しうるもので、かつ軟膏剤として製剤化された場合に本発明化合物の皮膚からの吸収を促進しうるものを意味し、低級アルカンジオール類（エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール等）、炭酸低級アルキレン類（炭酸プロピレン、炭酸エチレン等）、アルカンジカルボン酸エステル類（ジ

メチルアジペート、ジエチルアジペート、ジイソプロピルアジペート、ジエチルピメレート、ジエチルセバケート、ジプロピルセバケート等)、高級アルカン酸グリセリンエステル類(モノラウレート、ジラウレート、トリラウレート等)、高級アルケン酸グリセリンエステル類(モノオレエート、ジオレエート、トリオレエート等)、高級アルカン酸アルキルエステル類(イソプロピルミリステート、エチルミリステート等)、高級不飽和アルコール類(ゲラニオール、オレイルアルコール類)およびアザシクロアルカン類(1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン等)等があげられる。これらの溶解・吸収促進剤は、1種または2種以上の混合物として用いることができ、少なくとも本発明化合物を溶解するのに十分な量が用いられる。この量は一般的に本発明化合物の1重量当たり、2重量部から200重量部である。上限は、軟膏の所望の物性を阻害しないように制限される。

本発明化合物を含有する軟膏剤は、前記の軟膏基剤に加えて、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、セスキオレイン酸ソルビタン、ラウロマクロゴール等の乳化剤；ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の懸濁化剤；フェノール類やキノン類等の抗酸化剤；パラオキシ安息香酸エステル類等の保存剤；グリセリン、D-ソルビトール、プロピレングリコール等の保湿剤；香料；着色剤；防腐剤；高級アルケン酸(たとえば、オレイン酸等)などの他の添加剤や、さらに、他の皮膚疾患に有効な薬剤を配合してもよい。本発明化合物を軟膏剤として用いる場合、通常、本発明化合物を含有する溶液を、軟膏基剤に配合し、公知の手段を用いて製剤化される。この際、1種以上の上記補助剤、添加剤等を軟膏基剤に同時に加えてもよい。また、本発明化合物を溶解・吸収促進剤に溶解し、得られる溶液と軟膏基剤とを混和し、得られる混合物を加熱攪拌し、ついで冷却することにより、軟膏剤を製造することもできる。

本発明化合物を含有する軟膏剤は、皮膚の患部に1日1ないし数回、例えば1～4回塗布して使用することができる。

本発明化合物を含有するバスタ剤またはリニメント剤は、上記した軟膏剤と同様の基剤、調製法により製造することができる。

本発明化合物を含有するローション剤とは、有効成分化合物が液体媒体に微



細均等に分散または場合により一部溶解した製剤で、適宜乳化剤が配合される。本発明化合物をローション剤として使用する場合、その含量がローション剤中、0.01から10w/w%になるように用いられる。

本発明化合物を含有するローション剤に用いられる液体媒体とは、水、低級アルコール、グリコール類、グリセリン、またはこれらの混合物等を意味する。このうち低級アルコールとしては、有効成分化合物を分解することなく、かつ皮膚に刺激を与えることのない全ての低級アルコールを使用することができ、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、プロパノール、ブタノールがあげられる。グリコール類としては、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコールまたはこれらのモノ低級エーテル類があげられる。これらの液状媒体中、水、低級アルコールまたはそれらの混合物を使用すると有効成分化合物の皮膚側への吸収性が向上するため、特に好ましい。これら液状媒体の使用量としては、本発明化合物の1重量部当たり5重量部から1000重量部が適切である。

本発明化合物を含有するローション剤には、溶解・吸収促進剤を使用してもよく、そのような溶解・吸収促進剤は有効成分化合物を少なくとも0.01w/w%以上の濃度に溶解しうるもので、かつローション剤として製剤化された際に有効成分化合物の皮膚からの吸収を促進しうるものを意味し、アルカンジカルボン酸エステル類（ジメチルアジペート、ジエチルアジペート、ジイソプロピルアジペート、ジエチルピメレート、ジエチルセバケート、ジプロピルセバケート等）および高級アルカン酸アルキルエステル類（イソプロピルミリステート、エチルミリステート等）等があげられる。これらの溶解・吸収促進剤は1種もしくは2種以上の混合物で使用してもよく、その使用量は、本発明化合物の1重量部当たり5重量部から5000重量部が適切である。また、溶解・吸収促進剤のローション剤中の含有量としては、1から30w/w%が望ましい。

本発明化合物を含有するローション剤に用いられる乳化剤としては、一般的に不溶性医薬品を水性の液中に微細均等に分散させるために用いられ、かつ人体に無害である乳化剤を使用することができ、医薬的に使用可能な天然乳化剤や合成乳化剤を使用することが好ましい。天然乳化剤としては、動物または植

物を起源とする種々の乳化剤を使用することができ、たとえば卵黄レシチン、大豆レシチンまたはこれらの水添物、フォスファチジルコリン、スフィンゴミエリン、アラビアゴム、ゼラチン等があげられる。また、合成乳化剤としては、カチオン性、アニオン性、非イオン性等の界面活性剤を使用することができ、たとえば、長期保存性の観点からヒマシ油系の界面活性剤、特にHCO（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油）系が好ましく、HCO-60、HCO-50、HCO-40等があげられる。前記以外にはポリソルベート80等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル誘導体、グリセリンモノカプリレート等のグリセリン脂肪酸エステル誘導体、ポリオキシエチレン40モノステアレート等のポリエチレン脂肪酸エステル誘導体、中鎖脂肪酸モノ（またはジ）グリセリド類（カプリル酸ジグリセリド、カプリル酸モノグリセリド、カブロン酸ジグリセリド等の炭素数6から12の脂肪酸モノ（またはジ）グリセリド類等）、ポリオキシエチル化オレイン酸グリセリド等のポリオキシエチル化グリセリド等が使用できる。

また、前記乳化剤は第1次乳化剤として用いられるものであり、必要に応じて補助乳化剤を用いることもできる。補助乳化剤としては、一般に補助乳化剤として用いられ、かつ人体に無害であるものを使用することができ、たとえば、コレステロール、カンテン、水酸化マグネシウム、メチルセルロース、ペクチン等があげられる。これらの第1次乳化剤および補助乳化剤は、それぞれ1種もしくは2種以上の混合物で使用する事ができる。

本発明化合物を含有するローション剤中における乳化剤の添加量は、本発明化合物ならびに配合される他の添加剤等を乳化することができる量であればよいが、通常本発明化合物の1重量当たり0.1重量部から10重量部が適切である。

本発明化合物を含有するローション剤には、また粘稠化剤を含有させて粘度を上昇させたものも包含される。使用することのできる粘稠化剤としては、一般的に液体に粘性を付与するために当該分野で使用され、かつ人体に無害であるものを使用することができ、たとえば、カルボキシポリメチレンがあげられる。粘稠化剤は、粘性の高いローション剤が望まれる場合に使用することができる。粘稠化剤を使用する場合、ローション剤中における粘稠化剤の含有量は、

使用するローション剤の所望の粘性に応じて適宜選択されるが、0.01から5 w/w %が適切である。

本発明化合物を含有するローション剤は、有効成分化合物を水溶液中で安定にしうる安定剤を含有していてもよい。また、さらに必要に応じて、香料、着色料、防腐剤、高級アルケン酸（オレイン酸等）等のローション剤に使用しうる他の添加物や、他の皮膚疾患に有効な薬剤が含まれていてもよい。

本発明化合物を含有するローション剤の製造法は、当該分野の公知の手段を用いて行われる。本発明化合物を含有するローション剤は、皮膚の患部に1日1～数回、例えば1～4回塗布して使用することができる。また、本発明化合物を含有するローション剤が低粘性の場合、噴射式の容器に入れて皮膚の患部に直接噴射させて適用することもできる。

本発明化合物を点眼剤あるいは点鼻剤として用いる場合、使用できる溶媒としては滅菌精製水、特に注射用蒸留水があげられる。有効成分化合物の濃度は、通常0.01から2.0 w/v %を標準とし、使用目的に応じて適宜増減することができる。

本発明化合物を含有する点眼剤あるいは点鼻剤には、さらに緩衝剤、等張化剤、溶解補助剤、保存剤、粘稠剤、キレート剤、pH調整剤、芳香剤等の各種の添加剤を適宜添加してもよい。

緩衝剤としては、たとえばリン酸塩緩衝剤（リン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム－水酸化カリウム）、ホウ酸緩衝剤（ホウ酸－ホウ砂）、クエン酸塩緩衝剤（クエン酸ナトリウム－水酸化ナトリウム）、酒石酸塩緩衝剤（酒石酸－酒石酸ナトリウム）、酢酸塩緩衝剤（酢酸－酢酸ナトリウム）、炭酸塩緩衝剤（炭酸ナトリウム－クエン酸塩、炭酸ナトリウム－ホウ酸）、アミノ酸（グルタミン酸ナトリウム、イプシロンアミノカプロン酸）等があげられる。

等張化剤としては、ソルビトール、グルコース、マンニトール等の糖類、グリセリン、プロピレングリコール等の多価アルコール類、塩化ナトリウム、ホウ砂等の塩類、ホウ酸等があげられる。

溶解補助剤としては、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（ポリソルベート80）、ポリオキシエチレンモノステアレート、ポリエチレングリ

コール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の非イオン性界面活性剤等があげられる。保存剤としては、たとえば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等の第4級アンモニウム塩、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等のパラオキシ安息香酸エステル類、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、ソルビン酸およびそれらの塩、チメロサル、クロロブタノール、デヒドロ酢酸ナトリウム等があげられる。

粘稠剤としては、たとえばポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびそれらの塩等があげられる。キレート剤としては、エデト酸ナトリウム、クエン酸等があげられる。pH調整剤としては、塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、酒石酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウム等があげられる。芳香剤としては、1-メントール、ボルネオール、カンフル（d-カンフル等）、ユーカリ油等があげられる。

本発明化合物を点眼剤として用いる場合、pHは通常約4.0から8.5に、また点鼻剤として用いる場合、pHは通常約4.0から8.5に調整する。

本発明化合物を含有する点眼剤あるいは点鼻剤の製造法は、各剤の種類によって異なるが、各剤自体の公知の手段を採用することができる。

本発明化合物を点眼剤として使用する場合、有効成分の点眼量は眼炎症を有効に消炎させるのに十分な量であればよく、症状、炎症の種類等によって適宜増減させることができるが、一般に1回5.0から1000 $\mu$ g程度である。投与回数は1日1～数回、例えば1～4回の範囲で適宜選択することができる。

本発明化合物を含有するエアゾール剤とは、有効成分化合物の溶液、懸濁液等を同一容器または別の容器に充填した液化ガスまたは圧縮ガスの圧力によって用時噴出して用いる製剤を意味する。そのエアゾール剤は、本発明化合物を精製水等に溶解し、必要に応じて前記したのと同じ溶解・吸収促進剤を加えて溶解（または懸濁）させ、さらに必要に応じて前記したpH調整剤、防腐剤等の添加剤を加えた後、バルブを付け密封し、噴射剤を圧入して製することができる。

使用することのできる噴射剤としては、ジメチルエーテル、液化天然ガス、炭酸ガス、窒素ガス、代替フロン等通常使用される噴射剤があげられる。

また、本発明化合物を含有するエアゾール剤には、１－メントール、カンフル、サリチル酸メチル等を添加して清涼感をもたせることもできる。

本発明化合物を含有する吸入剤、噴霧剤は、上記したエアゾール剤と同様の調製法により製造することができ、吸入剤の場合は吸入器（ネブライザー、インヘラー）を、噴霧剤の場合は噴霧器を使用して用いられる。

本発明化合物を坐剤として使用する場合、本発明化合物を一般に用いられている坐剤用基剤を用いて常法により調製され、その有効成分化合物の含有量は、その薬効を発現する量であればよく、患者の年齢や症状等により適宜選択されるが、通常０．１から６０ｍｇの範囲が好ましい。

本発明の坐剤に用いられる基剤としては、通常用いられる基剤が使用でき、動植物性油脂類、たとえばオリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油、綿実油、小麦胚芽油、カカオ油、牛脂、豚脂、羊毛脂、タートル脂、スクワラン、硬化油等が、鉱物性油脂、たとえばワセリン、白色ワセリン、固形パラフィン、流動パラフィン、脱水ラノリン、シリコン油等が、ロウ類、たとえばホホバ油、カルナウバロウ、ミツロウ、ラノリン等が、部分合成もしくは全合成グリセリン脂肪酸エステル、たとえばラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸等の直鎖飽和脂肪酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸等の直鎖不飽和脂肪酸等の、中級もしくは高級脂肪酸のモノ、ジ、もしくはトリグリセライドがあげられる。これらの市販品の例としては、ウイテップゾール（ダイナミットノーベル社製：これは炭素数１２から１８の飽和脂肪酸モノ・ジ・トリ・グリセライドの混合物である。詳細には、ウイテップゾールHシリーズ、たとえば、ウイテップゾールH５、H１２、H１５、H１９、H３２、H３５、H３７、H３９、H４２、H１７５、H１８５等）、ウイテップゾールWシリーズ（たとえば、ウイテップゾールW２５、W３１、W３５、W４５等）、ウイテップゾールEシリーズ（たとえば、ウイテップゾールE７５、E７６、E７９、E８５等）、ウイテップゾールSシリーズ（たとえば、ウイテップゾールS５２、S５５、S５８等）があげられる。）、ファーマゾール（日本油脂社製）、イソカカオ（花王社製）、SＢ（鐘淵化学社製および太陽油脂社製）

これは炭素数12から18の飽和脂肪酸のモノ・ジ・トリ・グリセライドの混合物である。詳細には、SB-H、SB-E、SB-AM等があげられる。）、ノパタ（ヘンケル社製）、サポイヤー（ガットフォーズ社製：これは炭素数10から18の飽和脂肪酸のモノ・ジ・トリ・グリセライドの混合物である。詳細には、サポイヤーNA、サポイヤーOS、サポイヤーAS、サポイヤーBS、サポイヤーBM、サポイヤーDM等があげられる。）、マサエスタリナム（ダイナミットノーベル社製：これは炭素数10から18の飽和脂肪酸のモノ・ジ・トリ・グリセライドの混合物である。詳細には、マサエスタリナムA、AB、B、BB、BC、BCF、C、D、E、BDおよびマサエスタリナム299等があげられる。）、ミグリオール810およびミグリオール812（ダイナミットノーベル社製：これは炭素数8から12の飽和脂肪酸のトリグリセライドの混合物である。詳細には、前述の部分合成もしくは全合成グリセリン脂肪酸エステルの配合に際しては、必要に応じてこれらを1種またはそれ以上配合して用いる。）等があげられる。その他の合成品としては、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンアルコール類があげられる。これら基剤の配合量は製剤全量の25から99.9重量%である。

また、本発明化合物を含有する坐剤には、必要に応じて、保存剤、安定化剤、界面活性剤、芳香剤、着色剤、pH調整剤、精製水等を加えてもよい。

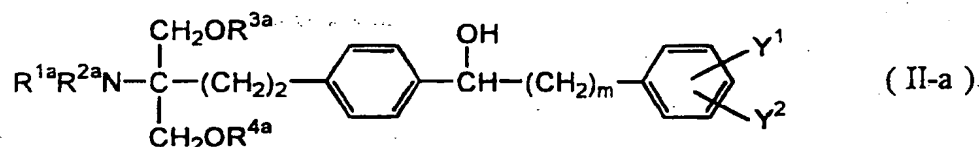
本発明化合物を含有する坐剤で用いられる剤型としては、常温で固体、体温で溶解する肛門坐剤、液状の基剤に溶解もしくは分散させた軟膏状あるいは瀉腸液状のもの、たとえば直腸投与ソフトカプセル、直腸投与注入器等を用いる剤型が用いられる。

本発明化合物を含有する坐剤の製造法は、当該分野の公知の方法を用いて行われる。

投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明化合物、その製薬上許容しうる酸付加塩またはそれらの塩は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、たとえば非経口的には皮下、静脈内、筋肉内、経皮的、

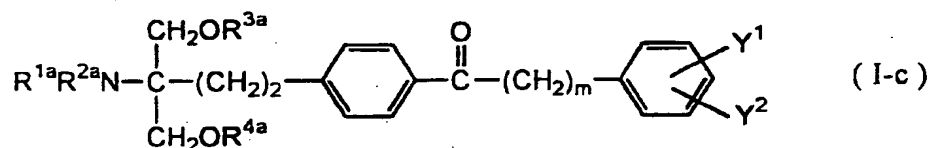
経眼的、経肺・気管支的、経鼻的または直腸内に、約0.01～50mg/人/日、好ましくは0.01～20mg/人/日投与され、また経口的には約0.01～150mg/人/日、好ましくは0.1～100mg/人/日投与されることが望ましい。

さらに、本発明化合物(I)の合成中間体として有用な化合物Aは、本発明化合物(I)を包含する一般式(II-a)



〔式中、mは0から9、好ましくは4を示し、 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{2a}$ 、 $\text{R}^{3a}$ 、 $\text{R}^{4a}$ は同一または異なって、それぞれ水素、アシル（ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイル、イコサノイル等の炭素数1～20個の直鎖または分枝鎖状のアルカノイル；フェニルアセチル、フェニルプロピオニル等のフェニルで置換されていてもよい炭素数2～20個の直鎖または分枝鎖状のアルカノイル；ベンゾイル等のアロイル；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、第3級ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル、ノニルオキシカルボニル、デシルオキシカルボニル、ウンデシルオキシカルボニル、ドデシルオキシカルボニル、トリデシルオキシカルボニル、テトラデシルオキシカルボニル、ペンタデシルオキシカルボニル、ヘキサデシルオキシカルボニル、ヘプタデシルオキシカルボニル、オクタデシルオキシカルボニル、ノナデシルオキシカルボニル、イコシルオキシカルボニル等のアルコキシ部が炭素数1～20個の直鎖または分枝鎖状であ

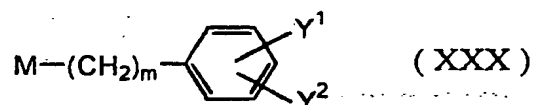
るアルコキシカルボニル；ベンジルオキシカルボニル等のアラルキルオキシカルボニルなど）またはアルキル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル等の炭素数1～20個の直鎖または分枝鎖状のアルキル）を示すか、 $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$  が炭素数1から4個のアルキル（前記と同義）、アリール（フェニルなど）またはアラルキル（ベンジルなど）により置換されていてもよいアルキレン鎖により結合していてもよい。 $Y^1$ 、 $Y^2$  は同一または異なって、それぞれ水素、炭素数1から4個のアルキル（前記と同義）、炭素数1から4個のアルコキシ（メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシなど）、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）または水酸基を示す。）により表される化合物（以下、化合物（I I-a）という）の合成中間体、および化合物（I I-a）を適当な酸化剤にて酸化することにより製造可能な一般式（I-c）



（式中、 $m$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$  は前記と同義である。）により表される化合物（以下、化合物（I-c）という）の合成中間体として有用であり、化合物（I-c）のように2-アミノ-1,3-プロパンジオール骨格の2位の炭素鎖において、当該炭素鎖中にp-フェニレン基および炭素鎖端にフェニル基が置換し、かつ該p-フェニレン基およびフェニル基に挟まれた炭素鎖において、p-フェニレン基の $\alpha$ 位の炭素がカルボニル基で置換された化合物は、本発明化合物（I）と同様に毒性が少なく安全性の高い優れた免疫抑制剤として有用である。なお、化合物（I I-a）は化合物（I-c）の合成中間体として有用であり、また、化合物（I-c）と同様に毒性が少なく安全性の高い優れた免疫抑制剤としても有用である。



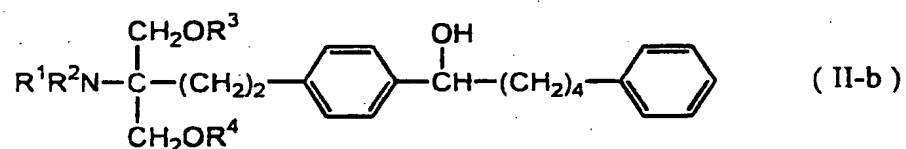
これら化合物 (I I - a) および化合物 (I - c) は、(A法)において化合物 (I I I) の代わりに一般式 (XXX)



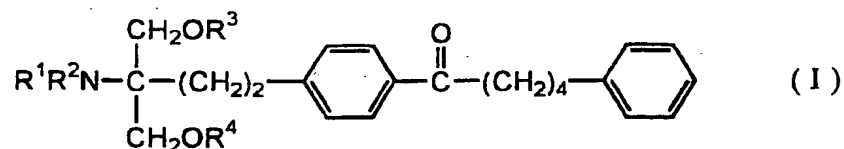
(式中、M、m、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup> は前記と同義である。) により表される化合物 (以下、化合物 (XXX) という) を化合物 A のアミノ基および/または水酸基が保護された化合物と (A法)、(B法) の方法に準じて反応処理することにより製造することができる。また、(B法) においてアシルハライドの代りにアルキルハライドを用いて同様に反応処理することにより、対応するアミノ基および/または水酸基がアルキル化された化合物を製造することができる。さらに、(M法) において化合物 (I I I) の代りに化合物 (XXX) を用いて同様に反応処理することにより、化合物 (I - c) を製造することもできる。

このようにして得られた化合物 (I I - a) および化合物 (I - c) は、前述と同様にそれぞれ酸付加塩、水和物等とすることができる。

なお、化合物 (I I - a) においては一般式 (I I - b)

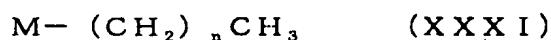


(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> は前記と同義である。) により表される化合物 (以下、化合物 (I I - b) という) が好ましく、特に 2-アミノ-2-(2-(4-(1-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル) フェニル) エチル) プロパン-1, 3-ジオールが好ましい。また、化合物 (I - c) においては化合物 (I)

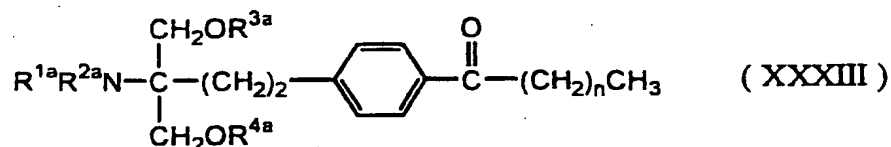
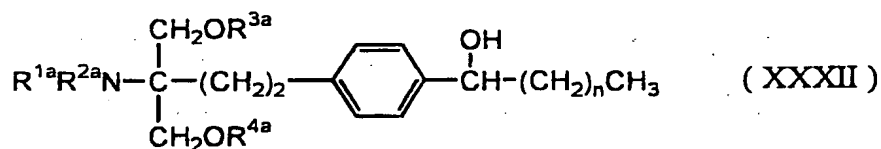


(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  は前記と同義である。) が好ましく、特に 2-アミノ-2-(2-(4-(1-オキソ-5-フェニルペンチル)フェニル)エチル)プロパン-1, 3-ジオールが好ましい。

さらに、化合物 (XXX) の代わりに、一般式 (XXXI)



( $n$  は 0 から 12 の整数、好ましくは 6 を示し、 $\text{M}$  は前記と同義である。) により表される化合物 (以下、化合物 (XXXI) という) を化合物 A のアミノ基および/または水酸基が保護された化合物と (A 法)、(B 法) の方法に準じて反応処理するか [(B 法) においてアシルハライドの代りにアルキルハライドを用いて同様に反応処理する方法も含む]、または (M 法) において化合物 (III) の代りに化合物 (XXXI) を用いて同様に反応処理することにより、一般式 (XXXII)、(XXXIII)



(式中、 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{2a}$ 、 $\text{R}^{3a}$ 、 $\text{R}^{4a}$ 、 $n$  は前記と同義である。) により表される化合物 (以下、化合物 (XXXII)、化合物 (XXXIII) という) を製造することができる。なお、このようにして得られた化合物 (XXXII)、化合物 (XXXIII) も、本発明化合物 (I) と同様に毒性が少なく安全性

の高い優れた免疫抑制剤として有用である。

#### 図面の簡単な説明

図1は実験例12の結果を示すグラフである。……は比較化合物1、-----は比較化合物2、——は本発明の化合物(1-a)の結果をそれぞれ示す。

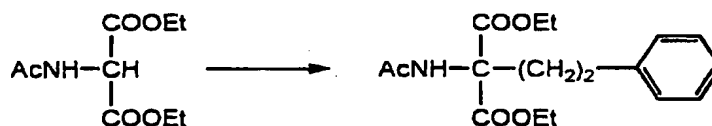
図2は実験例13の結果を示すグラフである。-○-はコントロール、-●-は比較化合物1(10mg/kg)、-▲-は比較化合物2(10mg/kg)、-■-は本発明の化合物(1-a)(10mg/kg)の結果をそれぞれ示す。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例をあげて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、構造式中に使用した記号のうち、Acはアセチルを、Etはエチルを、TBDMSは第3級ブチルジメチルシリルを示す。

実施例1：2-アミノ-2-(2-(4-(1-オキソ-5-フェニルペンチル)フェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオールの合成

(1) 2-アセトアミド-2-(2-フェニルエチル)マロン酸ジエチルの合成



水素化ナトリウム(50.6g)のジメチルホルムアミド(1500ml)懸濁液に、アセトアミドマロン酸ジエチル(250g)のジメチルホルムアミド(200ml)溶液を氷冷下滴下し、室温で30分搅拌した。次に2-フェニルエチルブロミド(156ml)を滴下後、室温にて7時間搅拌した。反応液を氷水(1500ml)に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をトルエンにて結晶化して、標記化合物(102g)を白色結晶として得た。

融点=115~117℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.25 (6H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.97 (3H, s), 2.48 (1H, d,  $J=11.2\text{Hz}$ ),

2.50 (1H, d, J=9.2Hz), 2.69 (1H, d, J=9.2Hz), 2.71 (1H, d, J=11.2Hz), 4.19 (4H, q, J=7.3Hz), 6.77 (1H, s), 7.13-7.20 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m)

IR(KBr): 3236, 1745, 1635  $\text{cm}^{-1}$

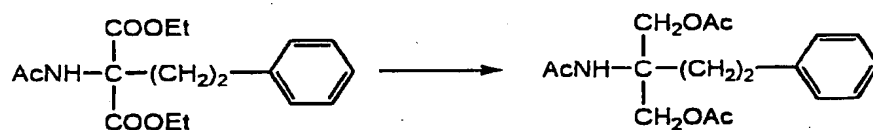
MS(EI): 321 ( $\text{M}^+$ )

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_5$

計算値 C; 63.54, H; 7.21, N; 4.36

分析値 C; 63.44, H; 7.29, N; 4.44

(2) 2-アセトアミド-1, 3-ジアセトキシ-2-(2-フェニルエチル)プロパンの合成



水素化リチウムアルミニウム (11.8 g) の無水テトラヒドロフラン (1500 ml) 溶液に、2-アセトアミド-2-(2-フェニルエチル)マロン酸ジエチル (50 g) の無水テトラヒドロフラン (300 ml) 溶液を氷冷下滴下し、室温で2時間攪拌した。飽和硫酸ナトリウム水溶液 (150 ml) を滴下し、水素化リチウムアルミニウムを分解した。沈殿物をセライトにて濾別後、減圧下溶媒を留去して、淡褐色油状物質を得た。これをピリジン (90 ml) に溶解し、無水酢酸 (70 ml) を加え、室温で一夜放置した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をトルエンにて結晶化して、標記化合物 (29.3 g) を白色結晶として得た。融点=116~117℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.96 (3H, s), 2.09 (6H, s), 2.20 (2H, m), 2.64 (2H, m), 4.35 (4H, s), 5.69 (1H, s), 7.10-7.20 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m)

IR(KBr): 3315, 1732, 1652  $\text{cm}^{-1}$

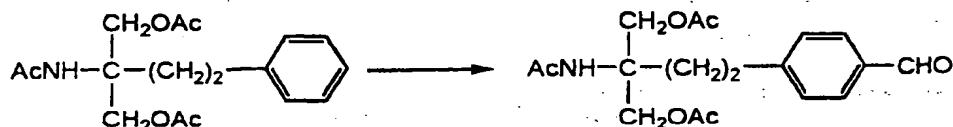
MS(EI): 321 ( $\text{M}^+$ )

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_5$

計算値 C; 63.54, H; 7.21, N; 4.36

分析値 C; 63.37, H; 7.30, N; 4.35

(3) 2-アセトアミド-1, 3-ジアセトキシ-2-(2-(4-ホルミルフェニル)エチル)プロパンの合成



窒素雰囲気下、2-アセトアミド-1, 3-ジアセトキシ-2-(2-フェニルエチル)プロパン (10 g) の無水ジクロロメタン (150 ml) 溶液に、-15℃で、四塩化チタン (15.4 ml)、ジクロロメチルメチルエーテル (5.63 ml) を加えた。室温で2時間攪拌した後、混合物を氷水に注ぎクロロホルムにて抽出した。クロロホルム層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ジイソプロピルエーテル: 酢酸エチル = 1:1) にて精製して、標記化合物 (5.1 g) を白色固体として得た。融点 = 98~100℃

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.99 (3H, s), 2.10 (6H, s), 2.25 (2H, m), 2.70 (2H, m), 4.34 (4H, s), 5.82 (1H, s), 7.35 (2H, d, J=7.9Hz), 7.80 (2H, d, J=7.9Hz), 9.97 (1H, s)

IR(KBr): 3313, 3205, 3082, 1735, 1706, 1652 cm<sup>-1</sup>

MS(EI): 349 (M<sup>+</sup>)

元素分析: C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub> · 1/5 H<sub>2</sub>O

計算値 C; 61.25, H; 6.68, N; 3.97

分析値 C; 61.40, H; 6.70, N; 3.96

(4) 2-アセトアミド-2-(2-(4-ホルミルフェニル)エチル)プロパン-1, 3-ジオールの合成



2-アセトアミド-1, 3-ジアセトキシ-2-(2-(4-ホルミルフェニル)エチル)プロパン (3.4 g) のエタノール (100 ml) 溶液にナトリウムエトキシド (1.46 g) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を濃縮後、氷水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール=9:1) にて精製して、標記化合物 (1.7 g) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.00 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.70 (2H, m), 3.70-3.90 (4H, m), 4.45 (2H, brs), 6.36 (1H, s), 7.35 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.77 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 9.94 (1H, s)

MS(EI): 265 ( $\text{M}^+$ )

(5) 2-アセトアミド-1, 3-ビス (第3級ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(2-(4-ホルミルフェニル)エチル)プロパンの合成



2-アセトアミド-2-(2-(4-ホルミルフェニル)エチル)プロパン-1, 3-ジオール (9.7 g) のジメチルホルムアミド (150 ml) 溶液にイミダゾール (5.36 g)、第3級ブチルジメチルクロロシラン (11.9 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水 (200 ml) を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) にて精製して、標記化合物 (13.5 g) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.07 (12H, s), 0.90 (18H, s), 1.95 (3H, s), 2.14 (2H, m), 2.68 (2H, m), 3.66 (2H, d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 3.78 (2H, d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 5.60 (1H, s), 7.36

(2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.78 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 9.96 (1H, s)

IR(neat): 3365, 3087, 2954, 1702  $\text{cm}^{-1}$

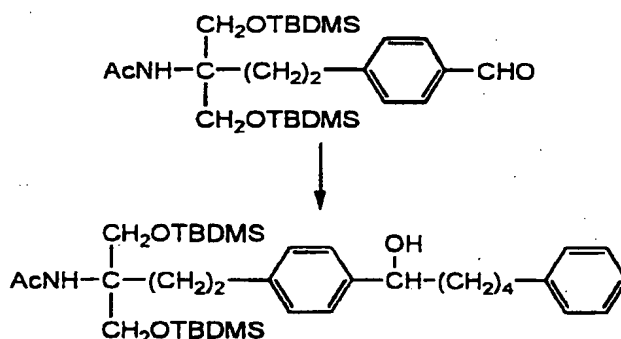
MS(EI): 493 ( $M^+$ )

元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{NO}_4 \text{Si}_2 \cdot 1/5 \text{H}_2\text{O}$

計算値 C; 62.78, H; 9.60, N; 2.82

分析値 C; 62.59, H; 9.64, N; 2.66

(6) 2-アセトアミド-1, 3-ビス (第3級ブチルジメチルシリルオキシ) -2-(2-(4-(1-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル) フェニル) エチル) プロパンの合成



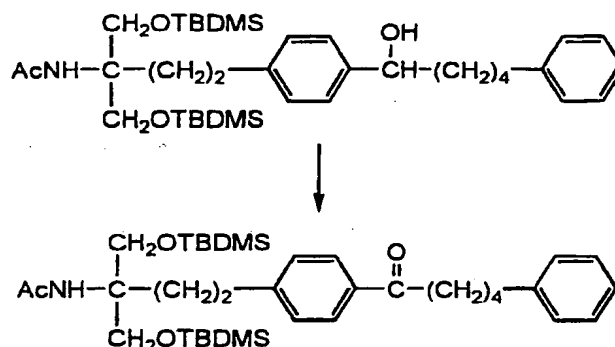
窒素雰囲気下、マグネシウム (0.27 g) の無水テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、1-ブromo-4-フェニルブタン (2.35 g) の無水テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を滴下し、1.5時間攪拌した。この溶液に、2-アセトアミド-1, 3-ビス (第3級ブチルジメチルシリルオキシ) -2-(2-(4-ホルミルフェニル) エチル) プロパン (1.2 g) の無水テトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を滴下し、1時間攪拌した。反応液に、3%塩酸を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) にて精製して、標記化合物 (1.27 g) を無色透明油状物質として得た。  
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 0.06 (12H, s), 0.90 (18H, s), 1.20-1.80 (7H, m), 1.87 (3H, s), 2.05 (2H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 3.61 (2H, d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 3.72 (2H, d,

$J=9.9\text{Hz}$ ), 4.55 (1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.50 (1H, s), 7.00-7.20 (9H, m)

IR(neat): 3296, 3086, 3062, 1657  $\text{cm}^{-1}$

MS(EI): 570 ( $(M-\text{AcNH})^+$ )

(7) 2-アセトアミド-1, 3-ビス (第3級ブチルジメチルシリルオキシ) -2- (2- (4- (1-オキソ-5-フェニルペンチル) フェニル) エチル) プロパンの合成



窒素雰囲気下、ジメチルスルホキシド (0.37 ml) のジクロロメタン (8 ml) 溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  で、塩化オキサリル (0.23 ml)、続いて2-アセトアミド-1, 3-ビス (第3級ブチルジメチルシリルオキシ) -2- (2- (4- (1-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル) フェニル) エチル) プロパン (1.1 g) のジクロロメタン (7 ml) 溶液を加え、同温にて1時間攪拌した。更に、トリエチルアミン (1.2 ml) を加え、室温まで昇温した。反応液に水を注ぎ、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製して、標記化合物 (0.91 g) を無色透明油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.06 (12H, s), 0.90 (18H, s), 1.65-1.85 (4H, m), 1.95 (3H, s), 2.14 (2H, m), 2.60-2.70 (4H, m), 2.95 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.66 (2H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 3.78 (2H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 5.58 (1H, s), 7.10-7.20 (3H, m), 7.20-7.30 (4H, m), 7.84 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )



IR(neat): 3313, 1741, 1684  $\text{cm}^{-1}$

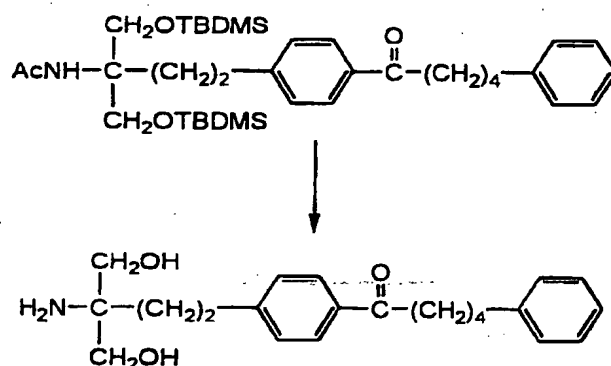
MS(EI): 568 ( $\text{M}-\text{AcNH}$ ) $^{+}$

元素分析:  $\text{C}_{36}\text{H}_{59}\text{NO}_4 \text{ Si}_2 \cdot 1/2 \text{ H}_2\text{O}$

計算値 C; 68.09, H; 9.52, N; 2.21

分析値 C; 68.05, H; 9.54, N; 2.19

(8) 2-アミノ-2-(2-(4-(1-オキソ-5-フェニルペンチル)フェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオールの合成



2-アセトアミド-1,3-ビス(第3級ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(2-(4-(1-オキソ-5-フェニルペンチル)フェニル)エチル)プロパン(0.9 g)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に、氷冷下、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド(1.2 g)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去し、2-アセトアミド-2-(2-(4-(1-オキソ-5-フェニルペンチル)フェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオールを残渣として得た。得られた残渣を水(5 ml)-メタノール(5 ml)-テトラヒドロフラン(3 ml)に溶解し、水酸化リチウム1水和物(0.3 g)を加え、1.5時間加熱還流した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去して、白色固体を得た。得られた白色固体をエタノール

ール酢酸エチルヘキサンから再結晶することにより、標記化合物 (220 mg) を白色結晶として得た。融点 = 126 ~ 127 °C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-1.80 (6H, m), 2.00 (4H, brs), 2.60-2.75 (4H, m), 2.95 (2H, t, J=7.2Hz), 3.50-3.65 (4H, m), 7.10-7.15 (3H, m), 7.20-7.25 (4H, m), 7.86 (2H, d, J=7.9Hz)

IR(KBr): 3349, 3290, 3025, 1678 cm<sup>-1</sup>

MS(EI): 355 (M<sup>+</sup>)

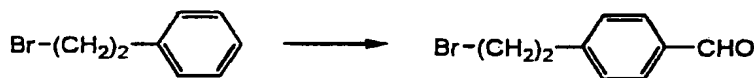
元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>

計算値 C; 74.33, H; 8.22, N; 3.94

分析値 C; 74.17, H; 8.29, N; 3.87

実施例 2: 2-アミノ-2-(2-(4-(1-オキソ-5-フェニルペンチル)フェニル)エチル)プロパン-1, 3-ジオールの合成 (別法)

(1) 4-(2-ブロモエチル)ベンズアルデヒドの合成



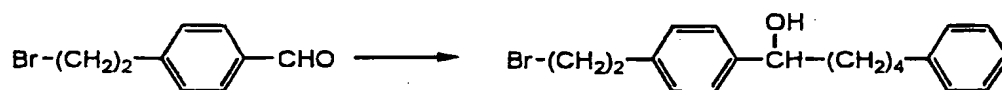
窒素雰囲気下、ジクロロメチルメチルエーテル (62 ml) の塩化メチレン (400 ml) 溶液に 4 ~ 5 °C で四塩化チタン (75 ml) を 10 分間で加え、更に 5 ~ 7 °C でフェネチルブロマイド (85 ml) の塩化メチレン (50 ml) 溶液を 50 分かけて加え、徐々に室温まで昇温しながら 5 時間攪拌した。10 °C で、反応液に水 (200 ml) を 1 時間かけて加え、クロロホルム (200 ml) にて抽出した。クロロホルム層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、褐色油状物質 (167 g) を得た。得られた褐色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) にて精製することにより、4-(2-ブロモエチル)ベンズアルデヒド (32.3 g) を黄色固体として得た。

融点 50 - 52 °C

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz/CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.25 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.61 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.39 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.84 (2H, d, J=7.9 Hz), 9.99 (1H, s)

MS (EI)  $m/z$  213 ( $M^+$ )

(2) 1-[4-(2-ブロモエチル)フェニル]-5-フェニルペンタン-1-オール

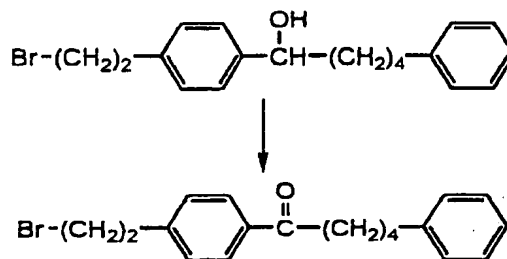


窒素気流下、マグネシウム (4.4 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液にジブロモエタン (1.6 ml) を加え 10 分間攪拌した。この反応溶液に 1-ブロモ-4-フェニルブタン (38.8 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を 30 分間で加え、40 分間攪拌した。得られたグリニア試薬を 4-(2-ブロモエチル)ベンズアルデヒド (32.3 g) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液中に氷冷下で 30 分かけて滴下し、室温で 2 時間攪拌した。この反応液に氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml) にて抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、褐色油状物質 (70.5 g) を得た。得られた褐色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) にて精製することにより、1-[4-(2-ブロモエチル)フェニル]-5-フェニルペンタン-1-オール (32 g) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz/ $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30-1.90 (7H, m), 2.59 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.15 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.55 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.65 (1H, dt,  $J=2.0, 5.3$  Hz), 7.10-7.20 (5H, m), 7.20-7.35 (4H, m)

MS (EI)  $m/z$  330 ( $M-17$ ) $^+$ 

(3) 1-[4-(2-ブロモエチル)フェニル]-5-フェニルペンタン-1-オン

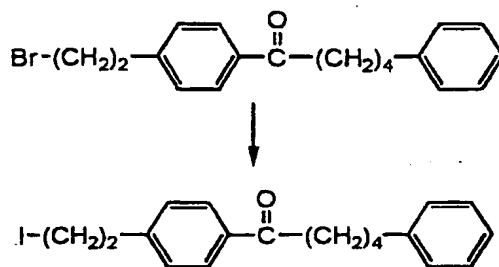


窒素気流下、ジメチルスルホキシド（12.7 ml）の塩化メチレン（320 ml）溶液に、 $-68 \sim -65^{\circ}\text{C}$ において、オキサリクロリド（7.7 ml）の塩化メチレン（320 ml）溶液を10分に加え、同温で10分間撹拌した。続いて1-[4-(2-ブロモエチル)フェニル]-5-フェニルペンタン-1-オール（20.7 g）の塩化メチレン（80 ml）溶液を $-68 \sim -65^{\circ}\text{C}$ において20分間に加え、同温で1時間撹拌した。更に同温でトリエチルアミン（41.6 ml）を10分間に加え、徐々に $0^{\circ}\text{C}$ まで昇温しながら2.5時間撹拌した。反応液を水（100 ml）、飽和食塩水（100 ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、褐色油状物質を得た。得られた褐色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝20：1）にて精製することにより、1-[4-(2-ブロモエチル)フェニル]-5-フェニルペンタン-1-オン（18.2 g）を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz/ $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65-1.90 (4H, m), 2.67 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.97 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.22 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.59 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.15-7.20 (3H, m), 7.20-7.35 (4H, m), 7.90 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz)

MS (EI)  $m/z$  345( $\text{M}^+$ )

(4) 1-[4-(2-ヨードエチル)フェニル]-5-フェニルペンタン-1-オンの合成



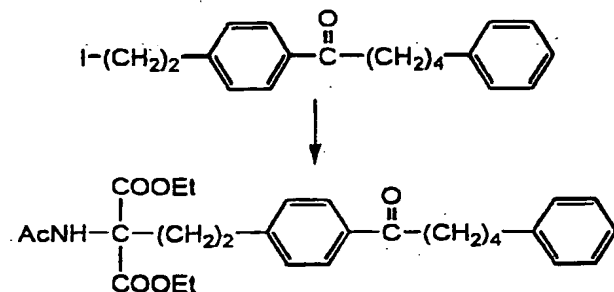
1-[4-(2-ブロモエチル)フェニル]-5-フェニルペンタン-1-オン (18.2 g)、ヨウ化ナトリウム (9.5 g) の2-ブタノン (180 ml) 溶液を60℃で3.5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、褐色油状物質 (19.2 g) を得た。得られた褐色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) にて精製することにより、1-[4-(2-ヨードエチル)フェニル]-5-フェニルペンタン-1-オン (17.2 g) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz/ $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65-1.85 (4H, m), 2.67 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.97 (2H, t,  $J = 7.9$  Hz), 3.23 (2H, m), 3.36 (2H, m), 7.10-7.20 (3H, m), 7.20-7.35 (4H, m), 7.90 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz)

MS (EI)  $m/z$  392( $\text{M}^+$ )

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3025, 2935, 2858, 1684, 1571

(5) ジエチル 2-アセトアミド-2-{2-[4-(1-オキソ-5-フェニルペンチル)フェニル]エチル}マロナートの合成



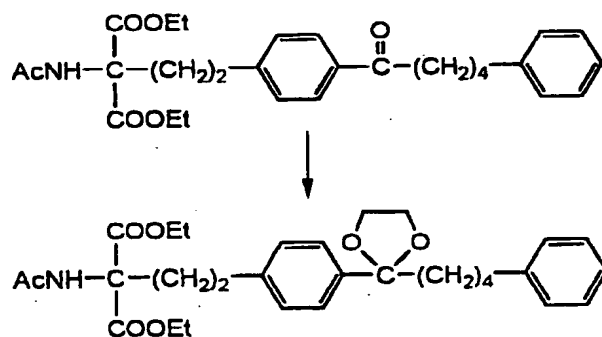
ジエチル 2-アセトアミドマロナート (30.6 g)、ナトリウムエトキシド (7.6 g)、モレキュラーシーブス 3A (5.5 g) のエタノール (80 ml) 溶液を室温で 20 分間攪拌した後、1-[4-(2-ヨードエチル)フェニル]-5-フェニルペンタン-1-オン (18.4 g) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液を 10 分間で加え、15 時間加熱還流した。反応液を水 (200 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、褐色油状物質 (40 g) を得た。得られた褐色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製することにより、ジエチル 2-アセトアミド-2-(2-[4-(1-オキシ-5-フェニルペンチル)フェニル]エチル)マロナート (13.8 g) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz/ $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (6H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.65-1.85 (4H, m), 1.98 (3H, s), 2.50-2.60 (2H, m), 2.65-2.80 (4H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 4.15-4.30 (4H, m), 6.78 (1H, s), 7.15-7.30 (7H, m), 7.84 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz)

MS (EI)  $m/z$  482 ( $M+1$ ) $^+$

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3381, 2981, 2937, 1739, 1681, 1606

(6) ジエチル 2-アセトアミド-2-(2-[4-(1,1-エチレンジオキシー-5-フェニルペンチル)フェニル]エチル)マロナートの合成



ジエチル 2-アセトアミド-2-(2-[4-(1-オキシ-5-フェニルペンチル)フェニル]エチル)マロナート (13.5 g)、エチレングリコ

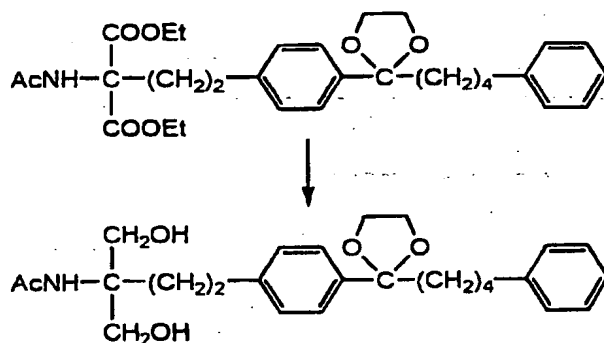
ール (3.1 ml)、p-トルエンスルホン酸 (0.53 g) のベンゼン (135 ml) 溶液を Dean-Stark 装置で脱水しながら 20 時間加熱還流した。反応液をトリエチルアミン (2.4 ml) で処理した後、酢酸エチル (200 ml) を加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、淡黄色油状物質 (15.9 g) を得た。得られた淡黄色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) にて精製することにより、ジエチル 2-アセトアミド-2-〔2-〔4-(1,1-エチレンジオキシー-5-フェニルペンチル) フェニル〕エチル〕マロナート (14.1 g) を無色透明油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz/CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (6H, t, J = 7.3 Hz), 1.30-1.45 (2H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 1.98 (3H, s), 2.45-2.60 (4H, m), 2.65-2.65 (2H, m), 3.70-3.75 (2H, m), 3.95-4.00 (2H, m), 4.15-4.30 (4H, m), 6.77 (1H, s), 7.05-7.25 (7H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.6 Hz)

MS (EI) m/z 525(M<sup>+</sup>)

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 3410, 2942, 1739, 1683, 1496

(7) 2-アセトアミド-2-〔2-〔4-(1,1-エチレンジオキシー-5-フェニルペンチル) フェニル〕エチル〕プロパン-1,3-ジオールの合成



水素化アルミニウムリチウム (2.0 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、ジエチル 2-アセトアミド-2-〔2-〔4-(1,1-エチレンジオキシー-5-フェニルペンチル) フェニル〕エチル〕マロナート (14.0 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を 3~13℃において 30 分で

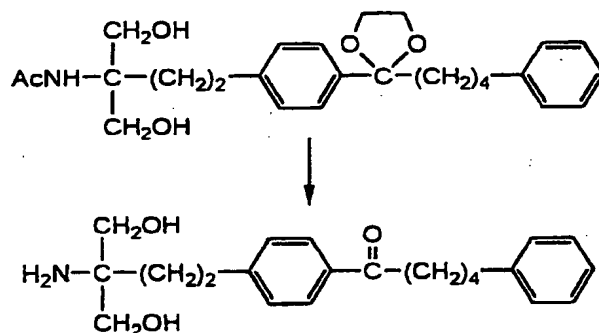
滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和硫酸ナトリウム水溶液(27 ml)を滴下し、室温で1時間攪拌した。沈殿物をセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮することにより無色透明油状物質(11.7 g)を得た。得られた無色透明油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; クロロホルム: メタノール=20:1)にて精製することにより、2-アセトアミド-2-(2-[4-(1,1-エチレンジオキシー-5-フェニルペンチル)フェニル]エチル)プロパン-1,3-ジオール(5.8 g)を無色透明油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz/ $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30-1.45 (2H, m), 1.50-1.65 (2H, m), 1.80-2.00 (4H, m), 1.96 (3H, s), 2.54 (2H, m), 2.64 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 5.98 (1H, s), 7.05-7.25 (4H, m), 7.10-7.15 (3H, m), 7.20-7.25 (7H, m), 7.35 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz)

MS (EI)  $m/z$  441( $\text{M}^+$ )

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3323, 2945, 1652

(8) 2-アミノ-2-(2-(4-(1-オキソ-5-フェニルペンチル)フェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオールの合成



2-アセトアミド-2-(2-[4-(1,1-エチレンジオキシー-5-フェニルペンチル)フェニル]エチル)プロパン-1,3-ジオール(5.5 g)、濃塩酸(7 ml)、水(20 ml)のテトラヒドロフラン(200 ml)溶液を7時間加熱還流した。1 N水酸化ナトリウムでpH12にした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥



後、減圧下溶媒を留去し、黄色固体 (4.7 g) を得た。得られた黄色固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 9 : 1) にて精製することにより、白色固体 (3.76 g) を得た。得られた白色固体を酢酸エチルにて結晶化し、得られた結晶を酢酸エチル-エタノールから再結晶することにより、2-アミノ-2-(2-(4-(1-オキソ-5-フェニルペンチル) フェニル) エチル) プロパン-1, 3-ジオール (2.34 g) を白色結晶として得た。融点 126-127°C

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz/CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-1.80 (6H, m), 2.00 (4H, brs), 2.60-2.75 (4H, m), 2.95 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.50-3.65 (4H, m), 7.10-7.15 (3H, m), 7.20-7.25 (4H, m), 7.86 (2H, d, J = 7.9 Hz)

MS (EI) m/z 355(M<sup>+</sup>)

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 3349, 3290, 3025, 1678

元素分析 C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>

計算値 C, 74.33; H, 8.22; N, 3.94

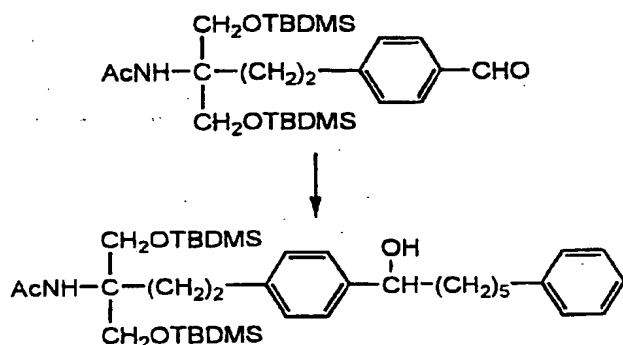
分析値 C, 74.35; H, 8.38; N, 3.86

実施例 3: 2-アセトアミド-1, 3-ジアセトキシ-2-(2-(4-(1-オキソ-5-フェニルペンチル) フェニル) エチル) プロパンの合成

2-アセトアミド-2-(2-(4-(1-オキソ-5-フェニルペンチル) フェニル) エチル) プロパン-1, 3-ジオールをピリジンに溶解し、氷冷下、無水酢酸を加え、室温で放置する。反応液を塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルにて抽出する。有機層を炭酸水素カリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、2-アセトアミド-1, 3-ジアセトキシ-2-(2-(4-(1-オキソ-5-フェニルペンチル) フェニル) エチル) プロパンを得る。

調製例 1: 2-アミノ-2-(2-(4-(1-オキソ-6-フェニルヘキシル) フェニル) エチル) プロパン-1, 3-ジオールの合成

(1) 2-アセトアミド-1, 3-ビス (第3級ブチルジメチルシリルオキシ) -2-(2-(4-(1-ヒドロキシ-6-フェニルヘキシル) フェニル) エチル) プロパンの合成

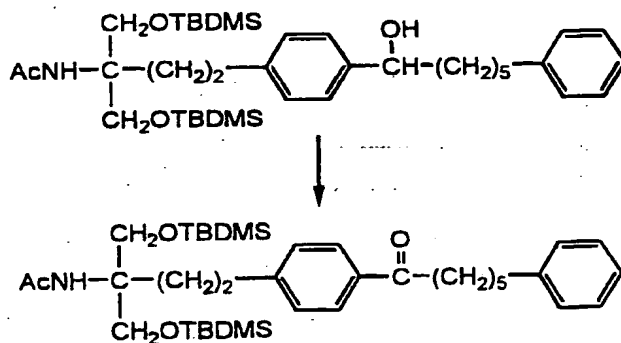


2-アセトアミド-1, 3-ビス (第3級ブチルジメチルシリルオキシ) -2-(2-(2-(4-ホルミルフェニル)エチル)プロパン (3.0 g) および1-ブロモ-5-フェニルペンタン (4.1 g) を用いて実施例1 (6) と同様に反応処理することにより、標記化合物 (2.7 g) を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.06 (12H, s), 0.84 (18H, s), 1.20-1.80 (9H, m), 1.87 (3H, s), 2.04 (2H, m), 2.49-2.56 (4H, m), 3.61 (2H, d, J=9.2Hz), 3.72 (2H, d, J=9.2Hz), 4.54 (1H, t, J=6.6Hz), 5.50 (1H, s), 7.07-7.11 (5H, m), 7.15-7.23 (4H, m)

MS(EI): 584 ((M-AcNH)<sup>+</sup>)

(2) 2-アセトアミド-1, 3-ビス (第3級ブチルジメチルシリルオキシ) -2-(2-(2-(4-(1-オキソ-6-フェニルヘキシル)フェニル)エチル)プロパンの合成



2-アセトアミド-1, 3-ビス (第3級ブチルジメチルシリルオキシ) -  
2- (2- (4- (1-ヒドロキシ-6-フェニルヘキシル) フェニル) エチル)  
プロパン (2.2 g) を実施例1 (7) と同様に反応処理することにより、  
標記化合物 (2.1 g) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 0.06 (12H, s), 0.83 (18H, s), 1.35 (2H, m), 1.54-1.75 (4H, m), 1.89 (3H, s), 2.06 (2H, m), 2.53-2.62 (4H, m), 2.86 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.60 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 3.71 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 5.52 (1H, s), 7.07-7.11 (3H, m), 7.12-7.23 (4H, m), 7.78 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )

IR(neat): 3311, 2952, 2929, 1683, 1657  $\text{cm}^{-1}$

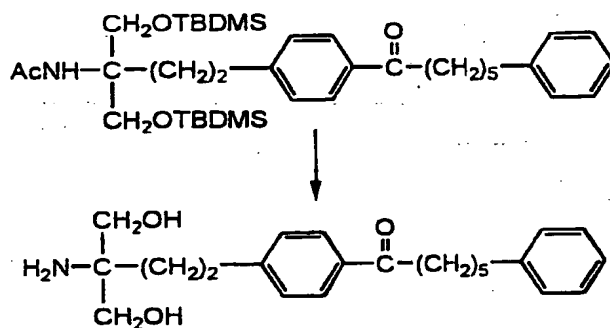
MS(EI): 582 ( $(\text{M}-\text{AcNH})^+$ )

元素分析:  $\text{C}_{37}\text{H}_{61}\text{NO}_4 \text{Si}_2 \cdot 1/5 \text{H}_2\text{O}$

計算値 C; 68.96, H; 9.60, N; 2.17

分析値 C; 68.99, H; 9.72, N; 2.20

(3) 2-アミノ-2- (2- (4- (1-オキソ-6-フェニルヘキシル) フェニル) エチル) プロパン-1, 3-ジオールの合成



2-アセトアミド-1, 3-ビス (第3級ブチルジメチルシリルオキシ) -  
2- (2- (4- (1-オキソ-6-フェニルヘキシル) フェニル) エチル)  
プロパン (2.0 g) を実施例1 (8) と同様に反応処理することにより、標  
記化合物 (310 mg) を白色結晶物質として得た。融点=118-120 $^{\circ}\text{C}$   
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.42 (2H, m), 1.61-1.81 (6H, m), 2.00-2.30 (4H, brs), 2.62

(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.70 (2H, m), 2.92 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.52 (2H, d,  $J=10.6\text{Hz}$ ), 3.61 (2H, d,  $J=10.6\text{Hz}$ ), 7.14-7.18 (3H, m), 7.19-7.29 (4H, m), 7.86 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )

IR(KBr): 3352, 2933, 1676  $\text{cm}^{-1}$

MS(EI): 369 ( $M^+$ )

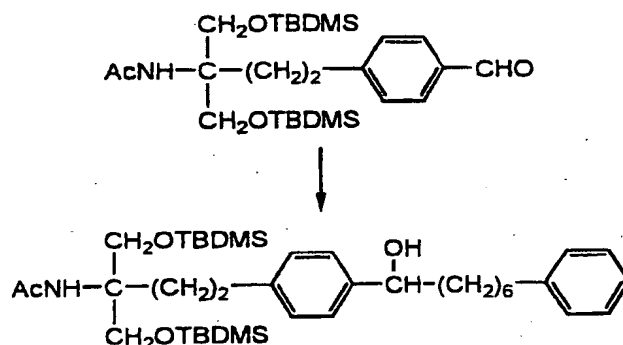
元素分析:  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

計算値 C; 71.29, H; 8.58, N; 3.61

分析値 C; 71.50, H; 8.32, N; 3.58

調製例 2: 2-アミノ-2-(2-(4-(1-オキソ-7-フェニルヘプチル)フェニル)エチル)プロパン-1, 3-ジオールの合成

(1) 2-アセトアミド-1, 3-ビス(第3級ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(2-(4-(1-ヒドロキシ-7-フェニルヘプチル)フェニル)エチル)プロパンの合成



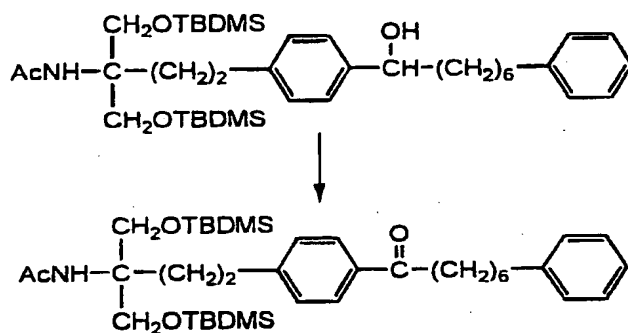
2-アセトアミド-1, 3-ビス(第3級ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(2-(4-ホルミルフェニル)エチル)プロパン (3.0 g) および 1-ブロモ-6-フェニルヘキサン (3.1 g) を用いて実施例 1 (6) と同様に反応処理することにより、標記化合物 (2.6 g) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.06 (12H, s), 0.84 (18H, s), 1.20-2.10 (16H, m), 2.45-2.55 (4H, m), 3.64 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 3.72 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 4.55 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 5.50 (1H, s), 7.05-7.20 (9H, m)

IR(neat): 3304, 3086, 3026, 2929, 1741  $\text{cm}^{-1}$

MS(EI): 656 ( $\text{M}^+$ )

(2) 2-アセトアミド-1, 3-ビス (第3級ブチルジメチルシリルオキシ) - 2- (2- (4- (1-オキソ-7-フェニルヘプチル) フェニル) エチル) プロパンの合成



2-アセトアミド-1, 3-ビス (第3級ブチルジメチルシリルオキシ) - 2- (2- (4- (1-ヒドロキシ-7-フェニルヘプチル) フェニル) エチル) プロパン (2.2 g) を実施例1 (7) と同様に反応処理することにより、標記化合物 (1.8 g) を無色透明油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.06 (12H, s), 0.84 (18H, s), 1.25-1.35 (4H, m), 1.50-1.75 (4H, m), 1.89 (3H, s), 2.07 (2H, m), 2.50-2.65 (4H, m), 2.85 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.60 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 3.71 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 5.52 (1H, s), 7.05-7.15 (3H, m), 7.18-7.24 (4H, m), 7.79 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ )

IR(neat): 3313, 2929, 2856, 1684, 1606  $\text{cm}^{-1}$

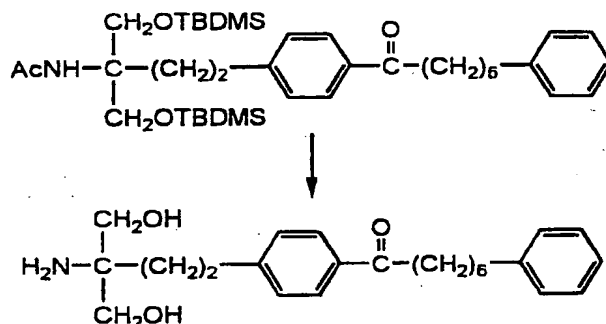
MS(EI): 596 ( $(\text{M}-\text{AcNH})^+$ )

元素分析:  $\text{C}_{38}\text{H}_{63}\text{NO}_4 \text{ Si}_2 \cdot 1/5 \text{ H}_2\text{O}$

計算値 C; 69.40, H; 9.72, N; 2.13

分析値 C; 69.12, H; 9.65, N; 2.02

(3) 2-アミノ-2- (2- (4- (1-オキソ-7-フェニルヘプチル) フェニル) エチル) プロパン-1, 3-ジオールの合成



2-アセトアミド-1, 3-ビス (第3級ブチルジメチルシリルオキシ) -  
2-(2-(4-(1-オキソ-7-フェニルヘプチル)フェニル)エチル)  
プロパン (1.8 g) を実施例1 (8) と同様に反応処理することにより、標  
記化合物 (390 mg) を白色結晶物質として得た。融点=121-122℃  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30-1.45 (4H, m), 1.55-1.75 (6H, m), 2.00-2.20 (4H, brs),  
2.60 (2H, t, J=7.9Hz), 2.71 (2H, m), 3.52 (2H, d, J=10.6Hz), 3.61 (2H, d,  
J=10.6Hz), 7.13-7.20 (3H, m), 7.20-7.30 (4H, m), 7.86 (2H, d, J=8.6Hz)

IR(KBr): 3288, 2929, 2854, 1676 cm<sup>-1</sup>

MS(EI): 383 (M<sup>+</sup>)

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub> · 1/5 H<sub>2</sub>O

計算値 C; 74.46, H; 8.70, N; 3.62

分析値 C; 74.54, H; 8.77, N; 3.58

#### 処方例

##### (1) 錠剤

下記組成の本発明化合物含有錠剤を製造する。

化合物 (I)	1 mg
乳糖	90 mg
結晶セルロース	25 mg
ステアリン酸マグネシウム	4 mg

##### (2) ソフトカプセル剤 (1 カプセル中)

化合物 (I)	30 mg
ポリエチレングリコール-300	300 mg

ポリソルベート 80

20 mg

## 製造方法

本発明の化合物にポリエチレングリコール-300およびポリソルベート 80を加え、ソフトカプセルに充填して調製する。

## (3) 注射剤 (1 アンプル 10 ml 中)

化合物 (I)	0.3 %
---------	-------

ポリエチレングリコール-300	2.0 %
-----------------	-------

エタノール	6.0 %
-------	-------

注射用蒸留水で全量 10 ml とする。

## 製造方法

本発明の化合物にエタノールおよびポリエチレングリコール-300を加えて溶解し、注射用蒸留水を加えて全容とする。

1 アンプル 10 ml 中本発明の化合物 30 mg を含有した注射剤を得る。

## (4) 5 % 軟膏

本発明の化合物	1 g
---------	-----

親水ワセリン	19 g
--------	------

## 製造方法

本発明の化合物 1 g を親水ワセリン 19 g に 60℃ で加温溶解し、攪拌冷却して本発明化合物の 5 % 軟膏を調製する。

## (5) 5 % 軟膏

本発明の化合物	1 g
---------	-----

プラスチックベース	19 g
-----------	------

## 製造方法

本発明化合物 1 g をプラスチックベース (ゲル炭化水素) 19 g と共に乳鉢中で 30 分間十分に混合し、本発明化合物の 5 % 軟膏を調製する。

## (6) 坐剤

本発明の化合物	30 mg
---------	-------

ウイテップゾール H15	72.47 g
--------------	---------

## 製造方法

72.47 g のウイテップゾール H15 を 40℃ で溶融し、本発明化合物 30 mg

0 mg を加えて攪拌し、分散させる。均一に混合したものを 1 個 725 mg と  
なるようにコンテナに充填し、725 mg 中、本発明化合物 0.3 mg を含有  
する坐剤を得る。

(7) 点眼剤

本発明の化合物	0.2 g
ポリビニルアルコール	0.2 g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	0.1 g
リン酸水素二ナトリウム	0.5 g
リン酸二水素ナトリウム	0.1 g
塩化ナトリウム	0.8 g
塩化ベンゼトニウム	0.007 g

滅菌精製水を加えて全量 100 ml とする。

製造方法

滅菌精製水 70 ml にポリビニルアルコール 0.2 g を加え、攪拌しながら  
70℃ に加温して溶解する。この液に 0.1 g のポリオキシエチレン硬化ヒマ  
シ油 60 を混和し、均一に分散した後、この混合液を室温まで冷却する。この  
液に本発明化合物 0.2 g、リン酸水素二ナトリウム 0.5 g、リン酸二水素  
ナトリウム 0.1 g、塩化ナトリウム 0.8 g および塩化ベンゼトニウム 0.  
007 g を溶解し、この液に滅菌精製水を加えて全量を 100 ml とし、本発  
明化合物の点眼剤を得る。

(8) 点鼻剤

本発明の化合物	0.4 g
クエン酸ナトリウム	0.2 g
ポリソルベート 80	0.1 g
グリセリン	2.6 g
塩化ベンゼトニウム	0.007 g

滅菌精製水を加えて全量 100 ml とする。

製造方法

滅菌精製水 70 ml に本発明化合物 0.4 g、クエン酸ナトリウム 0.2 g、  
0.1 g のポリソルベート 80、グリセリン 2.6 g および塩化ベンゼトニウ



0.007 gを溶解後、この液に滅菌精製水を加えて全量を100 mlとし、本発明化合物の点鼻剤を得る。

(9) 2%ローション剤

本発明の化合物	100 mg
イソプロピルミリステート	1 ml
エタノール	4 ml

製造方法

本発明化合物100 mgにイソプロピルミリステート1 mlおよびエタノール4 mlを室温下で添加して溶解させることにより、本発明化合物の2%含有ローション剤を得る。

以下に実験例を挙げて、本発明の作用・効果をさらに詳細に説明する。

免疫抑制活性測定法としては、マウス、ラットあるいはヒトのリンパ球を用いて種々の免疫反応を測定する方法がある。例えばマウス、ラット、ヒトの同種リンパ球混合反応（同種MLR）を用いることにより、免疫抑制活性を感度よく測定することができる。

同種MLRとは、同種でしかも主要組織適合性抗原が異なる2個体由来のリンパ球、例えば脾細胞、リンパ節細胞、末梢血リンパ球等を混合培養することによって誘導されるリンパ球の幼若化反応である。また、同種MLRは、リンパ球の供与者間の主要組織適合性抗原の違いを反映し誘導される現象であり、一卵性双生児のリンパ球の混合培養によるリンパ球の幼若化現象は認められない。同種MLRは、臓器移植における供与者－受容者の選択に広く用いられている方法でもある。

通常、同種MLRを行う場合には、一方のリンパ球をX線照射あるいはマイトマイシンC処理等を行うことによって、分裂増殖を阻止した状態で刺激細胞として用い、他方のリンパ球（反応細胞）の幼若化反応を測定する方法（one way-MLR）が行われている。

さらに、免疫抑制活性は、同種MLRの際に誘導される主要組織適合性抗原拘束性を有する細胞障害性T細胞の誘導を抑制する活性としても測定することができる。

また、免疫抑制活性は、同種MLRの他に、種々のマイトージェン（コンカナ

バリニンA、フィトヘムアグルチニン、ポークウィードマイトージェン等)の刺激により誘導されるリンパ球の幼若化反応を抑制する活性、またはT細胞、B細胞等のリンパ球の分裂増殖を増強もしくは分化を促進する活性を有するようなサイトカイン(インターロイキン1、2、3、4、5、6等)により誘導されるリンパ球の分裂増殖反応または機能の発現を抑制する活性としても評価することができる。さらに、これらサイトカインのT細胞、マクロファージ等からの産生を抑制する活性としても評価することが可能である。

さらに、化合物をマウス等に腹腔内、経口、静脈内、皮内、皮下または筋肉内投与をすることによって、例えば同種細胞等で予め免疫されたマウスの脾細胞中に誘導される同種細胞特異的細胞障害性T細胞の誘導を抑制する活性、ならびに同種細胞等で免疫したマウスの血清中に産生される同種細胞特異抗体の産生を抑制する活性として評価することができる。また、化合物をラット、イヌ等に投与することによって、これらの実験動物の皮膚、心臓、肝臓、腎臓等の臓器を同種間で移植した際に起こる拒絶反応、あるいは移植片対宿主反応(GvHR)および宿主対移植片反応(HvGR)を抑制する活性として評価することができる。さらに、化合物をマウス、ラット等に投与することによって、遅延型過敏症反応、アジュバント関節炎、実験的アレルギー性脳脊髄炎、実験的自己免疫性ぶどう膜炎等を抑制する活性としても評価することができる。

さらに、自己免疫疾患の自然発症モデル動物である MRL/lpr マウス、NZB/WF<sub>1</sub> マウス、BXSB マウス、NOD マウス等に化合物を投与することによる、例えば抗DNA抗体の産生、リウマチ因子の産生、腎炎、リンパ球の増殖異常、尿タンパク等の抑制活性あるいは延命効果としても評価することができる。

#### 実験例1 (ラット同種リンパ球混合反応に対する抑制作用)

ラット同種リンパ球混合反応(以下、ラット同種MLRと称する)は、反応細胞としてF344ラットのナイロンウール非付着性脾細胞を、刺激細胞としてWKAHラットの脾細胞をマイトマイシンC処理したものを用い、両者を等比で混合培養することによって行う。

反応細胞の調製法としては、以下の方法で行う。4~10週齢のF344ラットより脾臓を摘出し、熱不活化牛胎児血清(以下、FCSと称する)を5%添加したRPMI1640培地(硫酸カナマイシン60 $\mu$ g/ml、ペニシリンGカリウム

100単位/ml、N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホネート1.0mM、0.1%炭酸水素ナトリウム、L-グルタミン2mM含有)を用いて、脾細胞の単細胞浮遊液を得る。溶血処理後、脾細胞をナイロンウールカラムに通し、非付着性細胞を回収する。ナイロン非付着性細胞を $10^{-4}$ Mの2-メルカプトエタノールおよび10%FCSを含むRPMI1640培地を用いて、 $10^7$ 個/mlに調製し、反応細胞浮遊液として用いる。

刺激細胞は以下の方法で調製する。4~10週齢のWKAHラットより脾臓を摘出し、RPMI1640培地を用いて脾細胞の単細胞浮遊液を得る。溶血処理後、 $40\mu\text{g/ml}$ マイトマイシンCで $37^\circ\text{C}$ 、60分間の処理を行う。3回洗浄後、 $10^{-4}$ Mの2-メルカプトエタノールおよび10%FCSを含むRPMI1640培地を用いて、 $10^7$ 個/mlに調製し、刺激細胞浮遊液として用いる。

上述した方法により調製した反応細胞浮遊液 $50\mu\text{l}$ と刺激細胞浮遊液 $50\mu\text{l}$ および10%FCSを含むRPMI1640培地を用いて調製した被検体 $100\mu\text{l}$ とを、96穴平底マイクロテストプレートに加え、 $37^\circ\text{C}$ で5%炭酸ガス95%空気の条件下で4日間培養を行う。

ラット同種MLRにおけるリンパ球の幼若化反応の測定法としては、 $^3\text{H}$ -チミジンの取り込みを指標とする方法を用いる。即ち、培養終了後に $^3\text{H}$ -チミジン $18.5\text{KBq/well}$ を添加し、4時間培養後、セルハーベスターにて細胞を収集し、細胞内に取り込まれた放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定し、ラット同種MLRのリンパ球幼若化の指標とする。ラット同種MLRの抑制活性は、下式により抑制率を算出し評価する。

$$\text{抑制率} = \left[ 1 - \frac{\left( \text{被検体を添加した MLR の c p m} \right) - \left( \text{反応細胞のみの c p m} \right)}{\left( \text{被検体未添加の MLR の c p m} \right) - \left( \text{反応細胞のみの c p m} \right)} \right] \times 100$$

(%)

本発明の化合物はラット同種リンパ球混合反応に対して、約1~約50nMの $\text{IC}_{50}$ 値(50%抑制する濃度)を示す。

実験例 2 (インターロイキン 2 (IL-2) により誘導される IL-2 依存性マウス T 細胞株 CTLL-2 の増殖に対する抑制作用)

IL-2 依存性マウス T 細胞株 CTLL-2 を 10%FCS を含む RPMI1640 培地に  $2 \times 10^5$  個/ml に調製する。この細胞浮遊液 50  $\mu$ l と、リコンビナント ヒト IL-2 (rh-IL-2) 40 U/ml を 50  $\mu$ l、および 10%FCS を含む RPMI1640 培地を用いて調製した被検体 100  $\mu$ l とを 96 穴平底マイクロテストプレートに加え、37℃、5%炭酸ガス 95%空気の条件下で 68 時間培養を行う。培養終了後、各ウェルの上清 100  $\mu$ l を除去し、5 mg/ml の MTT (3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド) 溶液を 20  $\mu$ l ずつ各ウェルに添加し、4 時間、37℃でインキュベートする。その後、10%ドデシル硫酸ナトリウムを含む 0.01 N 塩酸溶液 100  $\mu$ l を加え、一晩 37℃でインキュベートし、形成された紫色のホルマザンの結晶を溶解させ、マイクロプレート吸光光度計を用いて 570 nm における吸光度を測定し、IL-2 依存性の CTLL-2 細胞の増殖の指標とする。IL-2 依存性増殖の抑制率 (%) は下式により算出する。

$$\text{抑制率} = \left[ 1 - \frac{\left( \begin{array}{c} \text{被検体及びrh-IL-2を} \\ \text{添加した場合の c p m} \end{array} \right) - \left( \begin{array}{c} \text{rh-IL-2未添加の} \\ \text{場合の c p m} \end{array} \right)}{\left( \begin{array}{c} \text{rh-IL-2のみを添加} \\ \text{した場合の c p m} \end{array} \right) - \left( \begin{array}{c} \text{rh-IL-2未添加の} \\ \text{場合の c p m} \end{array} \right)} \right] \times 100$$

(%)

本発明の化合物は、マウス T 細胞株 CTLL-2 の IL-2 依存性増殖に対して、約 1 ~ 約 50 nM の IC<sub>50</sub> 値 (50%抑制する濃度) を示す。

実験例 3 (マウス遅延型過敏症反応に対する抑制作用)

5 週齢の雌性 BALB/c マウスの背部皮下に 0.25% のメチル化ヒト血清アルブミン (以下、MeHSA と略す) 溶液の 0.1 ml を注射して感作を行う。感作後 4 日目にマウスの右後肢の容積を足容積測定装置 (TK-102; ニューロサイエンス株式会社) を用いて測定した後、0.25% の MeHSA 溶液の 25  $\mu$ l をマウスの右後肢足趾に注射して遅延型過敏症反応 (以下、DTH 反応と略す)

を惹起し、その24時間後、すなわち、感作後5日目に再度右後肢の容積を測定する。5日目の右後肢の容積から4日目の容積を引いた値、すなわち、右後肢足蹠の腫脹をDTH反応の指標として、被験化合物の評価を行う。この際、マウスの体重、胸腺および脾臓の湿重量ならびに末梢白血球数についても併せて測定する。なお、被験化合物は感作日から5日間連日経口投与する。

本発明の化合物は0.1~10mg/kgの投与により、統計学的に有意なDTH反応の抑制作用を示す。

#### 実験例4（ラット宿主対移植片反応に対する抑制作用）

4~5週齢の雄性WKAHラットより脾臓を摘出し、RPMI1640培地（硫酸カナマイシン60 $\mu$ g/ml、ペニシリンGカリウム100単位/ml、N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホネート10mM、0.1%炭酸水素ナトリウム、L-グルタミン2mM含有）を用いて、脾細胞の単細胞浮遊液を得る。溶血処理後、RPMI1640培地を用いて3回洗浄し、注射用生理食塩水にて5 $\times 10^7$ 個/mlに調製する。この脾細胞浮遊液100 $\mu$ lを4週齢の雄性LEWラットの右後肢足蹠に注射することにより、宿主対移植片反応（以下、HvG反応と略す）を惹起する。細胞移入後4日目に左右の膝嚙リンパ節を摘出し、その重量を測定する。右の膝嚙リンパ節重量から左の膝嚙リンパ節重量を引いた値をHvG反応の指標として被験化合物の評価を行う。また、細胞移入後4日目にラットの尾静脈より血液を採取し、末梢白血球数を動物用自動血球計数器（MEK-5158；日本光電工業株式会社）を用いて測定する。被験化合物は細胞移入日から4日間連日経口または静脈内投与する。

#### 実験例5（ラット移植片対宿主反応に対する抑制作用）

移植片対宿主反応（以下、GvH反応と略す）には全身性GvH反応と局所性GvH反応との2種類がある。全身性GvH反応は5週齢の雌性（LEW $\times$ BN）F<sub>1</sub>ラットに150ml/kgのシクロホスファミドを静脈内投与し、その翌日に5週齢の雌性LEWラットの脾細胞の5 $\times 10^7$ 個を静脈内に移入することにより惹起する。全身性GvH反応惹起後の生存日数を求めることにより、被験化合物の評価を行う。局所性GvH反応は5週齢の雌性（LEW $\times$ BN）F<sub>1</sub>ラットの右後肢足蹠皮下に5週齢の雄性LEWラットの脾細胞の2 $\times 10^7$ 個を移入し、7日目に膝嚙リンパ節を摘出してその重量を測定する。被験化合物は全身性

GvH 反応では30日間、局所性 GvH 反応では7日間、いずれも細胞移入日より連日経口投与する。

実験例6（ラット抗ヒツジ赤血球抗体産生に対する抑制作用）

4～6週齢の雄性 F344 ラットの静脈内に  $1 \times 10^8$  個のヒツジ赤血球を注射して免疫する。免疫後4日目に脾臓を摘出し、脾臓中の抗ヒツジ赤血球抗体産生細胞数をヒツジ赤血球とモルモット補体を用いる直接溶血ブランク形成法により測定する。この際、ラットの体重、胸腺および脾臓の湿重量、脾臓細胞数についても併せて測定する。なお、被験化合物は免疫日から4日間連日経口投与する。

実験例7（ラットアジュバント関節炎に対する抑制作用）

アジュバントとして結核死菌（R35Hv-1株）0.5mgを0.1mlの流動パラフィンに懸濁し、8週齢の雄性 LEW ラットの尾根部皮下に接種する。アジュバント接種後21日目まで関節炎の発症の有無を観察し、関節炎の発症日および発症率を求める。また、足容積測定装置（TK-102；ニューロサイエンス株式会社）を用いてラットの右後肢足趾の腫脹を経時的に測定する。さらに、21日目にラットの後肢のレントゲン写真を撮影し、関節破壊の程度を判定する。被験化合物はアジュバント接種日から21日間連日経口または静脈内投与する。

被験化合物未投与の場合には、アジュバント接種により7例中全例において関節炎の発症が認められ、発症日の平均は  $9.6 \pm 0.5$  日であった。また、後肢足趾の腫脹および関節の破壊が認められた。

本発明の化合物は  $0.1 \sim 10 \text{ mg/kg}$  の投与量においてアジュバント関節炎の発症日を統計学的に有意に遅延させ、発症率を減少させるとともに、後肢足の腫脹および関節の破壊を有意に抑制する。

実験例8（ラットコラーゲン関節炎に対する抑制作用）

7～8週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットにウシⅡ型コラーゲンを  $2 \text{ mg/ml}$  含有する  $0.1 \text{ N}$  酢酸溶液と Freund の不完全アジュバントを容積比1:1で混和して作製したエマルジョンの  $1 \text{ ml}$  を皮内5箇所に分割して注射する。7日後に同様に作製したコラーゲンエマルジョンの  $0.2 \text{ ml}$  を尾根皮内に注射して追加免疫を行う。ラットの右後肢足趾の腫脹を足容積測定装置（TK-

102 ; ニューロサイエンス株式会社) を用いて経時的に測定する。

また、コラーゲンによる初回免疫後 10 日目および 21 日目に血液を採取し、血清中の抗 II 型コラーゲン抗体価を ELISA 法を用いて測定する。被験化合物は初回免疫日から 21 日間連日経口または静脈内投与する。

実験例 9 (ラット実験的アレルギー性脳脊髄炎に対する抑制作用)

モルモットの脊髄より分離精製した myelin basic protein (MBP) の 100  $\mu$ g と結核死菌 (*Mycobacterium tuberculosis* H37 RA) 100  $\mu$ g を含む Freund の完全アジュバントのエマルジョンの 0.1 ml を 8 週齢の雌性 LEW ラットの右後肢足趾皮内に注射して免疫し、免疫後の身体症状の経時的变化を以下の 6 段階の基準に従って評価する。

スコア 0 : 無症状

- 1 : 尾の弱り
- 2 : 後肢の弱り
- 3 : 片方の後肢の麻痺
- 4 : 両方の後肢の麻痺
- 5 : 失禁または死亡

また、MBP による免疫後 20 日目にラットの脊髄を摘出して組織切片を作製し、ヘマトキシレン・エオジン法にて染色した後、その病理像を検討する。被験化合物は免疫日から 20 日間連日経口投与する。

実験例 10 (ラット実験的自己免疫性ぶどう膜炎に対する抑制作用)

ウシ網膜より分離精製した可溶性抗原 (s-antigen) 30  $\mu$ g と結核死菌 (*Mycobacterium tuberculosis* H37 RA) 100  $\mu$ g を含む Freund の完全アジュバントのエマルジョンの 0.1 ml を 8 週齢の雌性 LEW ラットの右後肢足趾皮内に注射して免疫し、免疫後のぶどう膜炎の発症と重症度を経時的に観察する。なお、ぶどう膜炎の重症度の判定は以下の基準に従って行う。

スコア 0 : 炎症なし

- 1 : 軽度 (虹彩の充血と前房中への滲出物出現)
- 2 : 中程度 (小さい前房蓄膿)
- 3 : 強度 (著しい前房蓄膿と眼球突出)

また、s-antigen による免疫後 15 日目に眼球を摘出して組織切片を作製し、

ヘマトキシレン・エオジン法にて染色した後、その病理像を以下の基準に従って検討する。

スコア 0 : 炎症性細胞の浸潤なし

1 : わずかな細胞浸潤

2 : 軽度の細胞浸潤

3 : 中程度の細胞浸潤および視細胞層の部分的破壊

4 : 著しい細胞浸潤および視細胞層の完全な破壊

なお、被験化合物は免疫日から 15 日間連日経口投与する。

実験例 1 1 (全身性エリテマトーデス自然発症モデル MRL/lpr マウスに対する延命効果)

雄性 MRL/lpr マウスに被験化合物を経口投与する。予防効果を評価する際は 8 週齢から 45 週齢まで、治療効果を評価する際は 16 週齢から 20 週齢まで毎日投与する。投与期間中の生存率を記録するとともに、経時的に採血および採尿して血漿中の抗核抗体価、リウマチ因子および尿中のタンパク量を測定する。

実験例 1 2 (ラット同種皮膚移植における移植片の生着延長効果)

4 週齢の雄性 WKAH ラットまたは 4 週齢の雄性 LEW ラットの全層皮膚移植片 (1.5×1.5cm) を 4 週齢の雄性 F344 ラットの背部移植床に縫合により移植を行い、無菌のガーゼでおおい包帯する。包帯は移植後 5 日目に除去し、移植片が拒絶されるまで毎日観察を行う。皮膚移植片の拒絶は移植片の上皮の 90% 以上が壊死を起こし褐色になった時点で判定する。移植した日から拒絶された時点までの日数を移植片の生着日数とする。被験化合物は移植日から 1 日 1 回、14 日間反復して腹腔内、静脈内あるいは経口投与を行う。

媒体のみを投与した対照群では、WKAH ラットの皮膚を F344 ラットに移植した際の平均生着日数は 7.0 ± 0.0 日であった。本発明の化合物 (I-a) を 1 mg/kg および 10 mg/kg の用量で経口投与した際の結果を図 1 に示す。なお、比較化合物 1 は国際公開 WO 94/08943 号公報に記載の 2-アミノ-2-(2-(4-(4-フェニルブチルオキシ)フェニル)エチル)プロパン-1,3-ジオールを、比較化合物 2 は国際公開 WO 96/06068 号公報に記載の 2-アミノ-2-メチル-2-(2-(4-(4-フェニル



ブチルオキシ) フェニル) ブタノールをそれぞれ意味する。

図1に示す通り、WKAH ラットの皮膚をF344 ラットに移植した際の本発明化合物投与時の平均生着日数は $16.6 \pm 1.2$  日であり、また、比較化合物1および比較化合物2の平均生着日数は、それぞれ $11.9 \pm 0.7$  日、 $15.6 \pm 1.4$  日であった。すなわち、本発明化合物は対照群および比較化合物1投与群と比べて統計学的に有意に移植片の生着日数を延長させた。また、比較化合物2に対しては同等の生着延長効果を示した。

一方、LEW ラットの皮膚をF344 ラットに移植した際の平均生着日数は $8.2 \pm 0.4$  日であるのに対し、本発明の化合物(I-a)投与時の平均生着日数は20日以上であり、媒体のみを投与した対照群に比べて統計学的に有意な生着延長効果を示す。

#### 実験例13 (ラット同種皮膚移植における体重変化)

実験例12のラット同種皮膚移植試験において、被験化合物 $10\text{mg/kg}$ を移植日より13日間反復経口投与した際のラットの体重変化を測定した結果を図2に示す。

図2に示す通り、本発明化合物投与群では対照群と同様に自然な体重増加が認められるのに対し、比較化合物1および2投与群では体重増加抑制作用が認められた。この原因として消化器系への障害と、それに伴う摂餌量の減少が示唆されている。したがって、投与量の増大あるいは長期連続投与によって栄養摂取障害、さらには死亡に至るといった重篤な副作用につながることを懸念される。これに対し、本発明化合物投与群では対照群と同様に体重が増加していることから、本発明化合物は前述の副作用を発現することのない、毒性が少ない安全性の高い免疫抑制剤であることが判明した。

#### 実験例14 (ラット同種心移植における移植片の生着延長効果)

10～14週齢の雄性WKAH ラットの心臓を10～14週齢の雄性ACI/N ラットの頸部皮下に血管吻合により異所性に移植する。拍動が停止した場合に移植心は拒絶されたと判定し、生着日数を求める。被験化合物は移植日より14日間反復経口投与する。

#### 実験例15 (イヌ同種腎移植における移植片の生着延長効果)

Mongrel 犬をドナー、Beagle 犬をレシピエントとして腎移植手術を行い、移

植腎の生着延長効果を検討する。移植後、経時的に採血を行い、血清中のクレアチニン値およびBUN（血中尿素窒素；blood urea nitrogen）値を測定する。

実験例16（コンカナバリンA刺激によるラット脾細胞幼弱化反応の抑制効果）

コンカナバリンA刺激によるラット脾細胞幼弱化反応に対する抑制効果の試験を以下の方法で行う。

4～10週齢の雄性F344ラットから脾臓を摘出する。摘出した脾臓をハサミで切開し、10%FCSを添加したRPMI1640培地中にステンレスメッシュを通して濾過し、脾細胞の単細胞浮遊液を調製する。溶血処理後、脾細胞をナイロンウールカラムに通し、非付着性細胞を回収する。回収したナイロン非付着性細胞（ $5 \times 10^6$ 個/ml）を $5 \mu\text{g/ml}$ のコンカナバリンA、 $5 \times 10^{-5}$ Mの2-メルカプトエタノールおよび10%FCSを含むRPMI1640培地中で、 $37^\circ\text{C}$ 、5%炭酸ガス、95%空気の条件下で72時間培養する。 $^3\text{H}$ -チミジン（ $18.5 \text{ KBq}/\mu\text{L}$ ）を添加し、さらに4時間培養する。セルハーベスターにて細胞を回収し、細胞内に取り込まれた放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定し、脾細胞幼弱化の指標とする。

本発明の化合物は、コンカナバリンA刺激によるラット脾細胞幼弱化反応に対して、約1～約50nMの $\text{IC}_{50}$ 値（50%抑制する濃度）を示す。

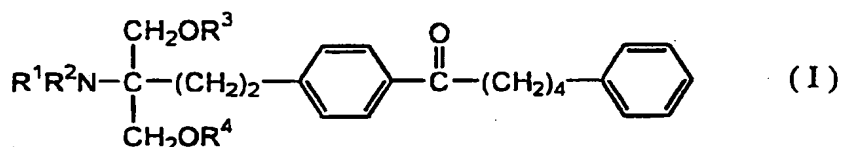
#### 産業上の利用可能性

上記した薬理実験を含む各種実験および毒性試験から明らかなように、本発明の化合物（I）、その製薬上許容しうる酸付加塩またはそれらの水和物は、重篤な副作用につながる体重増加抑制作用を有することなく優れた免疫抑制作用を示すことから、毒性が少なく安全性の高い優れた免疫抑制剤として有用である。さらに、本発明の化合物（II）および化合物Aは免疫抑制剤として有用な化合物（I）の合成中間体として有用である。

本出願は日本で出願された平成9年特許願第86255号を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

## 1. 一般式



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  は同一または異なって、それぞれ水素またはアシルを示す。)により表される 2-アミノプロパン-1, 3-ジオール化合物、その製薬上許容しうる酸付加塩またはそれらの水和物。

2. 2-アミノ-2-(2-(4-(1-オキソ-5-フェニルペンチル)フェニル)エチル)プロパン-1, 3-ジオールである請求の範囲 1 に記載の 2-アミノプロパン-1, 3-ジオール化合物、その製薬上許容しうる酸付加塩またはそれらの水和物。
3. 請求の範囲 1 または 2 に記載の 2-アミノプロパン-1, 3-ジオール化合物、その製薬上許容しうる酸付加塩またはそれらの水和物からなる医薬。
4. 請求の範囲 1 または 2 に記載の 2-アミノプロパン-1, 3-ジオール化合物、その製薬上許容しうる酸付加塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する免疫抑制剤。
5. 請求の範囲 1 または 2 に記載の 2-アミノプロパン-1, 3-ジオール化合物、その製薬上許容しうる酸付加塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する拒絶反応抑制剤。
6. 請求の範囲 1 または 2 に記載の 2-アミノプロパン-1, 3-ジオール化合物、その製薬上許容しうる酸付加塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する移植片対宿主病の予防または治療剤。
7. 請求の範囲 1 または 2 に記載の 2-アミノプロパン-1, 3-ジオール化合物、その製薬上許容しうる酸付加塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する自己免疫疾患またはアレルギー疾患の予防または治療剤。
8. 請求の範囲 1 または 2 に記載の 2-アミノプロパン-1, 3-ジオール化

合物、その製薬上許容しうる酸付加塩またはそれらの水和物および製薬上許容しうる担体を含有する医薬組成物。

9. 2-アミノ-2-(2-(4-(1-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル)フェニル)エチル)プロパン-1, 3-ジオール、そのアミノ基および/または水酸基が保護された化合物またはそれらの塩。
10. 2-アミノ-2-(2-(4-ホルミルフェニル)エチル)プロパン-1, 3-ジオール、そのアミノ基および/または水酸基が保護された化合物またはそれらの塩。

図 1

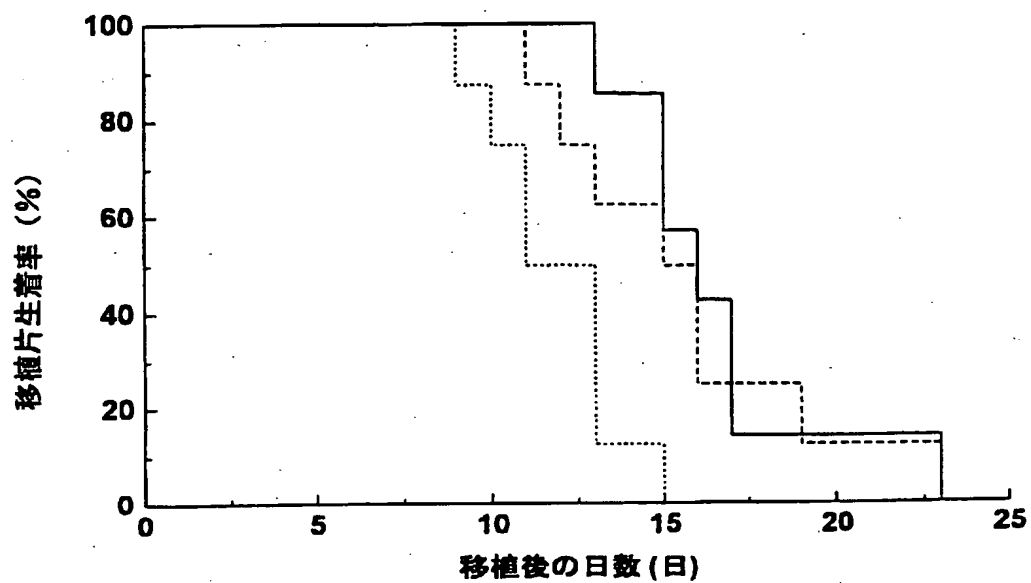
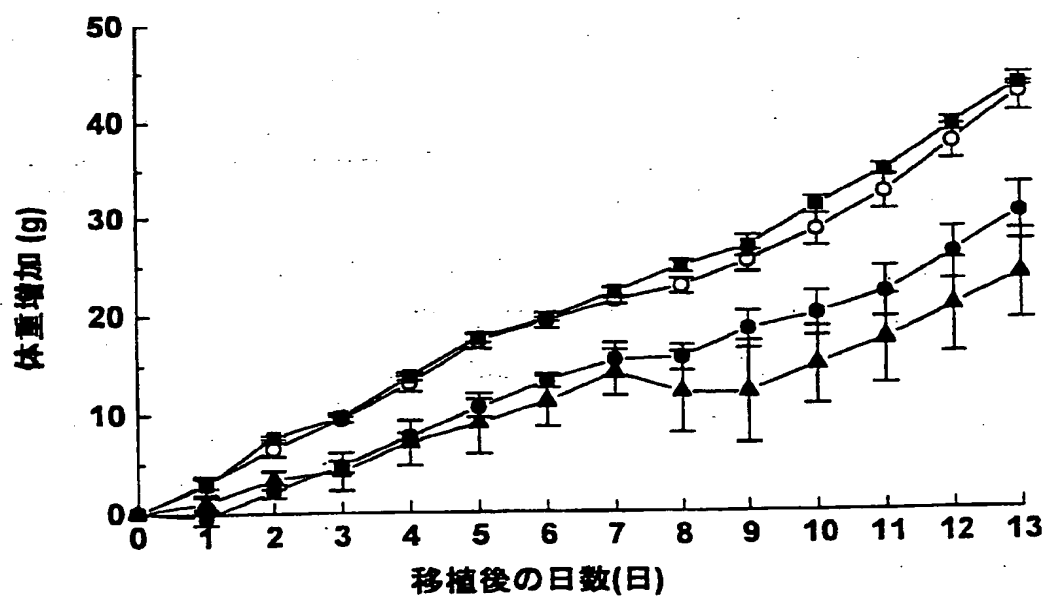


図 2



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01571

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>6</sup> C07C225/16, C07C215/34, C07C223/02, A61K31/135 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>6</sup> C07C225/16, C07C215/34, C07C223/02, A61K31/135 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 96/06068, A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), February 29, 1996 (29. 02. 96) & EP, 778263, A1	1-10
A	WO, 94/08943, A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), April 28, 1994 (28. 04. 94) & EP, 627406, A1	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search July 21, 1998 (21. 07. 98)		Date of mailing of the international search report August 4, 1998 (04. 08. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/01571

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07C225/16, C07C215/34, C07C223/02, A61K31/135

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07C225/16, C07C215/34, C07C223/02, A61K31/135

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	W0, 96/06068, A1 (吉富製薬株式会社) 29. 2月. 1996 (29. 02. 96) &EP, 778263, A1	1 ~ 10
A	W0, 94/08943, A1 (吉富製薬株式会社) 28. 4月. 1994 (28. 04. 94) &EP, 627406, A1	1 ~ 10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 07. 98

国際調査報告の発送日

04.08.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

4H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443